Ergebnisbericht (gemäß Nr. 14.1 ANBest-IF)

Konsortialführung:	Stiftung Kindergesundheit
Förderkennzeichen:	01VSF23011
Akronym:	Hyperlip-Kid
Projekttitel:	S3-Leitlinie Diagnostik und Therapie von Hyperlipidämien bei Kindern und Jugendlichen
Autorinnen und Autoren:	Dr. Thu Giang Le Thi, Dr. Bernadeta Patro-Golab, Prof. Dr. Dr. Berthold Koletzko
Förderzeitraum:	1. September 2023 – 31. August 2025
Ansprechpartner:	Prof. Dr. med. Dr. h.c. mult. Berthold Koletzko Dr. von Haunersches Kinderspital, LMU Klinikum München Deutsches Zentrum für Kinder- und Jugendgesundheit, Standort München Lindwurmstraße 4, 80337 München office.koletzko@med.lmu.de

Das dieser Veröffentlichung zugrundliegende Projekt Hyperlip-Kid wurde mit Mitteln des Innovationsausschusses beim Gemeinsamen Bundesausschuss unter dem Förderkennzeichen 01VSF23011 gefördert.

Gefördert durch:
GBA Innovationsausschuss

Zusammenfassung

Hintergrund:
Die S2k-Leitlinie (2015) zu Screening, Diagnostik und Therapie bei Kindern und Jugendlichen mit Hyperlipidämie wurde auf Basis wissenschaftlicher Evidenz aktualisiert, und methodisch auf das S3-Niveau aufgewertet.
Methodik:
Die Entwicklung der S3-Leitlinie erfolgte gemäß dem AWMF-Regelwerk. Eine Leitliniengruppe mit Delegierten der 20 relevanten Fachgesellschaften und Patientenvertretungen wurde eingerichtet. Interessenkonflikte wurden schriftlich offengelegt und gemäß AWMF-Regelwerk bewertet. Klinisch relevante Fragestellungen zum Screening und Therapiemaßnahmen wurden nach dem PICO-Schema formuliert und durch Kontextfragen zu Therapiebeginn, Therapieadhärenz, Präferenzen und gesundheitsökonomischen Aspekten ergänzt. Die systematische Evidenzrecherche erfolgte in mehreren Datenbanken. Die Evidenzbewertung erfolgte mittels AMSTAR 2 für systematische Übersichtsarbeiten (SÜ) und GRADE. Die Empfehlungen wurden nach der Gesamtbewertung des Nutzen-Schaden-Verhältnisses, klinischer Relevanz, Patientenpräferenzen sowie Anwendbarkeit und Umsetzbarkeit formuliert, in einem dreistufigen Schema (A, B, 0) graduiert und in einem strukturierten Konsensverfahren verabschiedet. Die Entwicklung der Leitlinie erfolgte unter formaler Begutachtung und Begleitung durch die AWMF.
Ergebnisse:
Die aktualisierte S3-Leitlinie umfasst 26 Empfehlungen (14 evidenzbasiert, 12 Experten-konsensbasiert) und ein evidenzbasiertes Statement über Diagnostik, Screeningstrategien sowie nicht-medikamentöse und medikamentöse Maßnahmen bei Kindern und Jugendlichen mit Hyperlipidämien, insbesondere familiärer Hypercholesterinämie (FH) und multifaktorieller Dyslipidämie (MFD). Bei Verdacht auf Hyperlipidämie soll die Nüchternblutentnahme zweimal im Abstand von etwa 3-4 Wochen durchgeführt werden, wobei neben den klassischen Lipidwerten auch Lipoprotein(a) [Lp(a)] bestimmt werden soll. Zur Identifikation der FH wird die Lipidbestimmung mit genetischer Diagnosesicherung bei Verwandten ersten und zweiten Grades der FH-Betroffenen empfohlen (Kaskadenscreening). Die Leitlinie 2025 stellt fest, dass die derzeit verfügbare Evidenz unzureichend ist, um Nutzen und Schaden eines populationsweiten Screenings auf FH bei Kindern und Jugendlichen zu bewerten. Konsensusbasiert empfiehlt die S3-Leitlinie, Kindern im Alter von 5 bis 11 Jahren ein populationsweites Screening mit der Messung von LDL-Cholesterin, ggf. ergänzt durch eine molekulargenetische Diagnosesicherung, anzubieten.
Darüber hinaus betont die Leitlinie die Bedeutung einer Beratung zu Gesundheitsverhalten und Lebensstil bei Kindern und Jugendlichen mit FH oder MFD. In der medikamentösen Therapie der HeFH bleiben Statine die Therapie der ersten Wahl, während eine Monotherapie mit Ezetimib als Therapie der zweiten Wahl empfohlen wird. PCSK9-Hemmer stellen eine weitere wirksame Therapieoption für pädiatrische HeFH dar, und sollen ausschließlich nach Indikationsstellung in spezialisierten pädiatrischen Lipidambulanzen eingesetzt werden.
Diskussion:
Mit der methodischen Aufwertung auf das S3-Niveau leistet die Leitlinie einen wesentlichen Beitrag zur Verbesserung der standardisierten und evidenzbasierten Versorgung von Kindern und Jugendlichen mit Hyperlipidämien und macht zugleich bestehende Evidenzlücken sowie Forschungsbedarfe transparent.
Schlagworte: Hyperlipidämie, familiäre Hypercholesterinämie, multifaktorieller Dyslipidämie, Kinder und Jugendliche, Statine, S3-Leitlinie

Gefördert durch: GBA Innovationsausschuss

Inhaltsverzeichnis

I Abkürzungsverzeichnis 5

II Abbildungsverzeichnis 5

III Tabellenverzeichnis 5

1 Projektziele 6

2 Projektdurchführung 7

2.1 Projektbeteiligte 7

2.1.1 Leitlinienkoordination 7

2.1.2 Leitliniensekretariat 7

2.1.3 Beteiligte Fachgesellschaften und Organisationen an der LL-Entwicklung und -Aktualisierung 2025 7

2.1.4 Patientenbeteiligung 11

2.2 Beschreibung/ Darstellung des Projekts 11

2.3 Beschreibung Ablauf des Projekts 12

2.4 Erfahrungen mit der Implementierung/ Maßnahmen 13

2.4.1 Projektstart und frühe Implementierungsphase 13

2.4.2 Umgang mit Interessenkonflikten 14

2.4.3 Etablierung der Clinical Guideline Service (CGS) 14

2.4.4 Evidenzbewertung und zusätzliche wissenschaftliche Anforderungen 15

2.4.5 Spezifische Herausforderungen im Themenbereich Screening 15

2.4.6 Abschlussphase des Projekts 15

2.5 Rechtsgrundlage 16

2.5.1 Kooperationsvertrag des Projekts *Hyperlip-Kid* (April 2024) 17

2.5.2 Vertrag über die Einräumung von Nutzungsrechten an der S3-Leitlinie (April 2024) 18

3 Methodik 18

3.1 Wichtige Forschungsfragen 18

3.1.1 PICO-Frage 1 - Was sind die aktuellen Leitlinien für Screening, Diagnose und Behandlung von Lipidstoffwechselstörungen im Kindes- und Jugendalter? 19

3.1.2 PICO-Frage 2 - Welchen Nutzen und/oder Nachteile oder Schäden haben ein populationsweites Screening oder ein selektives Screening auf familiäre Hypercholesterinämie oder multifaktorielle Dyslipidämie im Kindes- und Jugendalter im Vergleich zu keinem Screening? 20

3.1.3 PICO-Frage 3 - Welchen Nutzen und Nachteile oder Schäden hat die Behandlung der familiären Hypercholesterinämie oder einer multifaktoriellen Dyslipidämie bei Kindern und Jugendlichen im Vergleich zu keiner Behandlung oder zur Regelversorgung? 20

3.1.4 Kontextfragen 20

Gefördert durch: GBA Innovationsausschuss

3.1.5 Ergänzende wissenschaftliche Evidenzsuche und Evidenzzusammenfassung während der Konsentierung ... 21
3.2 Systematische Recherche und Auswahl der Evidenz ... 22
3.3 Kritische Bewertung der Evidenz ... 23
3.4 Strukturierte Konsensfindung ... 24
3.5 Empfehlungsgraduierung ... 26
3.6 Feststellung der Konsensstärke ... 28
3.7 Änderungen in der Methodik und Durchführung ... 29
4 Projektergebnisse ... 30
4.1 Ergebnisse der wissenschaftlichen Evidenzsynthese (PICO-Fragen) ... 30
4.2 Ergebnisse der Empfehlungen und Hintergrundtexte ... 31
5 Diskussion der Projektergebnisse ... 38
6 Verwendung der Ergebnisse nach Ende der Förderung ... 40
7 Erfolgte bzw. geplante Veröffentlichungen ... 41
IV Literaturverzeichnis ... 42
V Anlagen ... 48

Gefördert durch: GBA Innovationsausschuss

I Abkürzungsverzeichnis

AGREE II	Appraisal of Guidelines for Research & Evaluation II
AMSTAR 2	A Measurement Tool to Assess Systematic Reviews 2
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften
CAD	Coronary artery disease
CVD	Cardiovascular disease
DEGAM	Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin
DGKJ	Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin e.V.
DGSP	Deutsche Gesellschaft für Sportmedizin und Prävention
EAS	European Atherosclerosis Society
FH	Familiäre Hypercholesterinämie
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GRADE	Grading of Recommendations Assessment, Development, and Evaluation
HDL-C	High Density Lipoprotein Cholesterin
HeFH	heterozygote familiäre Hypercholesterinämie
HoFH	homozygote familiäre Hypercholesterinämie
IA	Innovationsausschuss
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
LDL-C	Low-Density-Lipoprotein-Cholesterin
Lp(a)	Lipoprotein(a)
MFD	Multifaktorielle Dyslipidämie
NICE	National Institute of Clinical Excellence
NIH-Verfahren	Verfahren der Amerikanischen National Institutes of Health
Non-HDL-C	Non-High Density Lipoprotein Cholesterin
PCSK9	Proprotein-Konvertase Subtilisin Kexin Typ 9
PICO	Patient, Intervention, Comparison, Outcome
RCT	Randomized Controlled Trial
SÜ	Systematische Übersichtsarbeit
TC	Gesamtcholesterin (Total Cholesterol)
USPSTF	United States Preventive Services Task Force

II Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Interpretation der vier Stufen der Vertrauenswürdigkeit (Evidenzqualität) nach GRADE-Ansatz. 24
Abbildung 2: Von der Evidenz zur Empfehlung 27

III Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Mandatstragende und ihre Stellvertretenden der beteiligten Fachgesellschaften und Organisationen - Aktualisierung 2025 9
Tabelle 2: Themenbezogene Arbeitsgruppen 10
Tabelle 3: Dreistufiges Schema zur Graduierung von Empfehlungen 27
Tabelle 4: Feststellung der Konsensstärke 28
Tabelle 5: Alle Empfehlungen auf einen Blick 32

Gefördert durch: GBA Innovationsausschuss

1 Projektziele

Hintergrund:

Primär genetische Hyperlipidämien gehören zu den häufigsten angeborenen Stoffwechselstörungen. Die Prävalenz allein der heterozygoten familiären Hypercholesterinämie (FH) wird mit etwa 1:250 bis 1:500 angegeben (1, 2). Sekundäre Hyperlipidämien treten bei einer Vielzahl angeborener und erworbener Erkrankungen im Kindes- und Jugendalter auf. Unbehandelt führen die FH und andere primär genetische und einige sekundäre Hyperlipidämien zu vermeidbarer Morbidität, stark eingeschränkter Lebensqualität und deutlich reduzierter Lebenserwartung der betroffenen Personen (3). Unbehandelte Männer mit FH tragen bis zum 50. Lebensjahr ein >50%iges Risiko für eine fatale oder nicht fatale kardiovaskuläre Erkrankung, bei unbehandelten Frauen bis zum 60. Lebensjahr ein >30%iges Risiko für ein solches Ereignis (4). Mehrere Studien belegen bei FH eine frühzeitige Entwicklung der Atherosklerose (5-8) und die Entstehung von Gefäßläsionen schon im Kindesalter, deren Ausmaß mit der Höhe des LDL-Cholesterins (LDL-C), Non-HDL-Cholesterins (Non-HDL-C) bzw. des LDL-/HDL-Cholesterin-Quotienten assoziiert ist (7, 9-15). Dagegen bleiben ab dem Kindesalter mit Statine behandelte FH-Betroffene bis zum 39. Lebensjahr nahezu ohne kardiovaskuläre Ereignisse (16). Dementsprechend sollten schwere Formen von Dyslipidämien bereits im Kindes- und Jugendalter evaluiert und behandelt werden (17).

In den vergangenen Jahren haben sich die therapeutischen Optionen bei Dyslipidämien deutlich erweitert. Bei pädiatrischen Patientinnen und Patienten finden sie jedoch bisher nur in geringem Umfang Anwendung. Deshalb war eine Neubewertung der Datenlage und die Formulierung von Handlungsempfehlungen auf Basis der aktuellen Evidenz dringend notwendig. Des Weiteren bestand Bedarf hinsichtlich einer Orientierung zu Strategien einer verbesserten Erkennung vor allem der primär genetischen Dyslipidämien mit Ausprägung bereits im Kindes- und Jugendalter, da eine bestehende Erkrankung bei einem großen Teil betroffener Kinder und Jugendlicher ohne manifeste Beschwerden nicht diagnostiziert und bekannt ist. In Deutschland wurden deshalb verschiedene Optionen für Screeningstrategien diskutiert und zum Teil auch in Studien evaluiert. Das bestehende Angebot eines Cholesterin-Suchtests bei der Jugendgesundheitsuntersuchung J1 wird allerdings nur von einem kleinen Teil der Population wahrgenommen, und die J1 wurde daher als ein ungünstiger Alterszeitpunkt kritisiert.

Vor diesem Hintergrund ist eine grundlegende Überarbeitung der im Jahre 2015 fertiggestellten S2K-Leitlinie „Diagnostik und Therapie von Hyperlipidämien bei Kindern und Jugendlichen“ (AWMF-Register-Nr. 027-068) mit einer Aufwertung auf ein S3-Niveau notwendig (18).

Projektziele:

Das Projekt „Hyperlip-Kid – S3-Leitlinie Diagnostik und Therapie von Hyperlipidämien bei Kindern und Jugendlichen“ (Förderkennzeichen 01VSF23011) wurde durch die Stiftung Kindergesundheit am LMU Universitätsklinikum München im Auftrag der Deutschen Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin e. V. (DGKJ) koordiniert. Das Hauptziel des Projekts ist die grundlegende Überarbeitung und methodische Aufwertung der S2K-Leitlinie „Diagnostik und Therapie von Hyperlipidämien bei Kindern und Jugendlichen“ (AWMF-Register-Nr. 027-068). Die Leitlinie richtet sich an Kinderärztinnen und Kinderärzte sowie Allgemeinärztinnen und Allgemeinärzte und andere Ärztinnen und Ärzte, welche Kinder und

Gefördert durch: GBA Innovationsausschuss

Jugendliche mit Hyperlipidämie bzw. Verdacht auf Hyperlipidämie betreuen und an dieser Leitlinie beteiligt waren.

2 Projektdurchführung

2.1 Projektbeteiligte

2.1.1 Leitlinienkoordination

Prof. Dr. med. Dr. h.c. mult. Berthold Koletzko (DGKJ, GfAS [vormals APS])
Dr. von Haunersches Kinderspital, LMU Klinikum München
Lindwurmstraße 4
80337 München
office.koletzko@med.lmu.de
Prof. Dr. med. Johannes Häberle (GfAS [vormals APS])
Universitäts-Kinderspital Zürich - Eleonorenstiftung
Lenggstrasse 30
8008 Zürich
Dr. med. Juliane Grünzner, München (DGFL)
Integriertes Sozialpädiatrisches Zentrum – iSPZ Hauner MUC
LMU Zentrum für Entwicklung und komplex chronisch kranke Kinder
im Dr. von Haunerschen Kinderspital, LMU Klinikum München
Lindwurmstraße 4
80337 München

2.1.2 Leitliniensekretariat

Leitliniensekretariat
Dr. Thu Giang Le Thi (Methodikerin)
Dr. Bernadeta Patro-Golab (Methodikerin, DGKJ-Mitglied)
Stiftung Kindergesundheit
c/o Dr. von Haunersches Kinderspital, LMU Universitätsklinikum München
Lindwurmstraße 4
80337 München
Organisatorische Unterstützung
Frau Melanie Hillenbrand
Frau Leonie Petzke
Dr. Gudrun Noleppa
Geschäftsstelle der Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin e.V (DGKJ)
Chausseestr. 128/129 | 10115 Berlin
Tel. +49 30 3087779-17 | Fax +49 30 3087779-99
office@dgkj.de

2.1.3 Beteiligte Fachgesellschaften und Organisationen an der LL-Entwicklung und -Aktualisierung 2025

An der Entwicklung der Leitlinie waren 20 Fachgesellschaften beteiligt.

1. Deutschen Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin e.V. (DGKJ) (federführend)

Gefördert durch: GBA Innovationsausschuss

2. Gesellschaft für Angeborene Stoffwechselstörungen e.V. (GfAS, vormals APS) (mit-federführend)
3. Deutsche Gesellschaft für Lipidologie e. V. (DGFL) - Lipid-Liga e.V. (mit-federführend)
4. Arbeitsgemeinschaft Pädiatrische Diätetik (APD)
5. Berufsverband der Kinder- und Jugendärzt*innen e.V. (BVKJ)
6. Deutschen Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin e.V. (DEGAM)
7. Deutschen Gesellschaft für Ernährung e.V. (DGE)
8. Deutschen Gesellschaft für Ernährungsmedizin e.V. (DGEM)
9. Deutschen Gesellschaft für Fettwissenschaft e.V. (DGF)
10. Deutschen Gesellschaft für Kardiologie - Herz- und Kreislaufforschung e.V. (DGK)
11. Deutschen Gesellschaft für Kinderendokrinologie und -diabetologie e.V. (DGKED/DGPAED)
12. Deutschen Gesellschaft für Pädiatrische Kardiologie und Angeborene Herzfehler e.V. (DGPK)
13. Deutschen Gesellschaft für Sportmedizin und Prävention e.V. (DGSP)
14. Deutschen Gesellschaft für Humangenetik e.V. (GfH)
15. Gesellschaft für Pädiatrische Gastroenterologie und Ernährung e.V. (GPGE)
16. Gesellschaft für Pädiatrische Radiologie e.V. (GPR)
17. Österreichischen Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin e.V. (ÖGKJ)
18. Schweizerischen Gesellschaft für Pädiatrie e.V. (SGP)
19. Patientenvertretung: Organisation von und für Patientinnen und Patienten mit (schweren) Fettstoffwechselstörungen Cholesterin und Co e.V. (CholCo e.V.)
20. Patientenvertretung: Patientenorganisation für Patienten mit Familiärer Hypercholesterinanämie oder anderen schweren genetischen Fettstoffwechselstörungen (FHchol Austria)

Begründung

Die Aufnahme der oben genannten 20 Fachgesellschaften und Organisationen in die Leitliniengruppe basiert auf ihrer Expertise und ihrem Beitrag zum Themengebiet der Leitlinien in ihren jeweiligen Fachbereichen. Dies schließt nicht nur die Pädiatrie, sondern auch die Erwachsenenmedizin ein. Durch ihre Beteiligung soll gewährleistet werden, dass die behandelten Themen in der Leitlinie aus verschiedenen Perspektiven betrachtet werden.

Die Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin (DEGAM) trägt Perspektiven der Allgemein- und Familienmedizin für die Implementierung der Leitlinie in der primären Gesundheitsversorgung bei. Ihre Beteiligung an der Leitlinienentwicklung gewährleistet, dass die Leitlinie praxisorientiert ist und auch von Hausärzten umgesetzt werden kann, die besonders auch in Regionen mit begrenztem Zugang zu PädiaterInnen Kinder versorgen.

Darüber hinaus kann die Leitlinie durch die Beteiligung der Österreichischen Gesellschaft für Kinder- und Jugendheilkunde und der Schweizerischen Gesellschaft für Pädiatrie (SGP) im gesamten deutschsprachigen Raum genutzt werden.

Es ist elementar wichtig, eine Patientenvertretung einzubeziehen. FHchol Austria und CholCo e. V. wurden aufgenommen, um die Beteiligung von Patientenorganisationen an der Entwicklung der Leitlinie zu verankern.

Gefördert durch: GBA Innovationsausschuss

Weitere angefragte Fachgesellschaften und Organisationen

Die Deutsche Gesellschaft für Sozialpädiatrie und Jugendmedizin e. V. (DGSPJ) wurde zur Beteiligung an der Leitlinienentwicklung eingeladen. Die DGSPJ konnte aufgrund von Kapazitätsmangel keine Mandatstragenden nominieren und hat daher ihre vorher zugesagte Mitarbeit an der Leitlinie zurückgezogen.

Mandatstragende und ihre Stellvertretenden

Für die Aktualisierung und Überarbeitung der Leitlinien wurden von ihren Fachgesellschaften bei der DGKJ die im Folgenden genannten Mandatsträgerinnen und Mandatsträger sowie deren Stellvertretungen nominiert (**Tabelle 1**).

Prof. Dr. med. Werner wurde als Mandatsträger der DGF nominiert, ist jedoch aufgrund von Kapazitätsmangel aus der Mitwirkung an den Leitlinien ausgetreten.

Dr. Silja Robling wurde als Mandatsträgerin der GfH nominiert, war aus privaten Gründen jedoch über den gesamten Zeitraum an der Leitlinienentwicklung nicht beteiligt. An Ihrer Stelle hat Dr. Christian Schlein die GfH während der gesamten Dauer der Leitlinienentwicklung vertreten.

Tabelle 1: Mandatstragende und ihre Stellvertretenden der beteiligten Fachgesellschaften und Organisationen - Aktualisierung 2025

Mandatstragende	**Stellvertretende**	**Fachgesellschaft/ Organisation**
Prof. Dr. Berthold Koletzko Prof. Dr. Joachim Kreuder	Dr. Bernadeta Patro-Golab	DGKJ (federführend)
Dr. Juliane Grünzner	Dr. Anja Vogt	DGFL (mit-federführend)
Prof. Dr. Johannes Häberle	Prof. Dr. Clemens Kamrath Dr. Marianne Becker	GfAS, vormals APS (mit-federführend)
Dr. Georg Leipold	Prof. Dr. Renate Oberhoffer-Fritz	DGPK
Dr. Silja Robling (nicht beteiligt)	Dr. Christian Schlein	GfH
Prof. Dr. Hans-Joachim Mentzel	Dr. Barbara Greiner	GPR
Prof. Dr. Heribert Schunkert	Prof. Dr. Ulrich Laufs	DGK
PD Dr. Frank Jochum	-	DGEM
Prof. Dr. Olga Kordonouri	Prof. Dr. Susanne Bechtold-Dalla Pozza	DGKED
Dr. Stefan Arens	-	GPGE
Dr. Georg Leipold	Dr. Burkhard Voigt	BVKJ
Prof. Dr. Stefan Lorkowski	Prof. Dr. Sarah Egert	DGE
Dr. Katharina Dokoupil *(bis Juli 2025)* Frau Judith Kalus *(ab August 2025)*	Frau Karin Oster *(ab August 2025)*	APD
Prof. Dr. Ruth Birner-Grünberger	-	DGF
Prof. Dr. Susanne Greber-Platzer	Prof. Dr. Daniel Weghuber	ÖGKJ
PD Dr. Diana Ballhausen	-	SGP
Dr. Uwe Popert	Dr. Thomas Maibaum	DEGAM
Prof. Dr. Christine Joisten	Prof. Dr. Bernd Wolfarth	DGSP

Gefördert durch: GBA Innovationsausschuss

Mandatstragende	Stellvertretende	Fachgesellschaft/ Organisation
Frau Kerstin Dietz	-	Cholo Co e.V.
Frau Anna Andrea Böhm	-	FHchol Austria

Die Entwicklung der Empfehlungen erfolgt in der Arbeitsgruppe der jeweiligen Themenkomplexe.

Themenbezogene Arbeitsgruppen

Die Themenkomplexe und die Arbeitsgruppen zur Entwicklung der Leitlinienempfehlungen (**Tabelle 2**) wurden durch die Leitlinienkoordination vorgeschlagen, welche in der Auftaktsitzung am 20.02.2024 mit den Expertinnen und Experten abgestimmt wurden. Die Expertinnen und Experten erklärten sich freiwillig zur Mitarbeit und Mitwirkung in den jeweiligen Arbeitsgruppen bereit.

Tabelle 2: Themenbezogene Arbeitsgruppen

Themenkomplexe	Zuständigkeit
AG 1: Grundlagen des Lipoproteinstoffwechsels	**Dr. Juliane Grünzner (DGFL) (AG-Leiterin)** Prof. Dr. Susanne Bechtold-Dalla Pozza (DGKED) Prof. Dr. Susanne Greber-Platzer (ÖGKJ) Prof. Dr. Johannes Häberle (GfAS, vormals APS) Prof. Dr. Clemens Kamrath (GfAS, vormals APS) Prof. Dr. Berthold Koletzko (DGKJ, GfAS [vormals APS]) Dr. Christian Schlein (GfH)
AG 2: Screening	**Prof. Dr. Berthold Koletzko (DGKJ, GfAS [vormals APS]) (AG-Leiter)** Prof. Dr. Olga Kordonouri (DGKED/DGPAED) (AG-Ko-Leiterin) Dr. Stefan Arens (GPGE) Dr. Marianne Becker (APS) Prof. Dr. Susanne Greber-Platzer (ÖGKJ) Dr. Georg Leipold (BVKJ) Dr. Thomas Maibaum (DEGAM) Dr. Bernadeta Patro-Golab (DGKJ) Dr. Uwe Popert (DEGAM) Dr. Christian Schlein (GfH) Prof. Dr. Heribert Schunkert (DGK) Dr. Burkhard Voigt (BVKJ)
AG 3: Diagnostik	**Prof. Dr. Johannes Häberle (GfAS [vormals APS]) (AG-Leiter)** Prof. Dr. Susanne Bechtold-Dalla Pozza (DGKED/DGPAED) Dr. Barbara Greiner (GPR) Prof. Dr. Dr. Berthold Koletzko (DGKJ, GfAS [vormals APS]) Prof. Dr. Joachim Kreuder (DGKJ) Prof. Dr. Hans-Joachim Mentzel (GPR) Prof. Dr. Renate Oberhoffer-Fritz (DGPK) Dr. Christian Schlein (GfH) Dr. Burkhard Voigt (BVKJ)

Gefördert durch: GBA Innovationsausschuss

Themenkomplexe	Zuständigkeit
AG 4: Nicht-medikamentöse Maßnahmen	**Dr. Bernadeta Patro-Golab (DGKJ) (AG-Leiterin)** Dr. Katharina Dokoupil (APD) Prof. Dr. Sarah Egert (DGE) PD Dr. Frank Jochum (DGEM) Prof. Dr. Christine Joisten (DGSP) Prof. Dr. Stefan Lorkowski (DGE) Prof. Dr. Daniel Weghuber (ÖGKJ)
AG 5: Medikamentöse Maßnahmen	**PD Dr. med. Diana Ballhausen (Pädiatrie Schweiz, GfAS [vormals APS]) (AG-Leiterin)** Dr. Stefan Arens (GPGE) Dr. Marianne Becker (APS) Prof. Dr. Susanne Greber-Platzer (ÖGKJ) Prof. Dr. Dr. Berthold Koletzko (DGKJ, GfAS [vormals APS]) Dr. Uwe Popert (DEGAM) Dr. Christian Schlein (GfH) Dr. Burkhard Voigt (BVKJ)

2.1.4 Patientenbeteiligung

Die Leitlinie im Jahr 2025 wurde unter direkter Beteiligung von Patientenvertretungen erstellt. An der Aktualisierung 2025 der Leitlinie fungiert Frau Kerstin Dietz aus München als Vertreterin der Patientenorganisation für Patienten mit familiärer Hypercholesterinämie oder anderen schweren genetischen Fettstoffwechselstörungen (CholCo e. V.). Frau Anna Andrea Böhm vertritt die Patientenorganisation für Patienten mit familiärer Hypercholesterinämie oder verwandten genetisch bedingten Stoffwechselstörungen (FHchol Austria) in der Leitlinienentwicklung 2025.

Die Patientenvertreterinnen, Frau Kerstin Dietz (CholCo e. V.) und Frau Anna Andrea Böhm (FHchol Austria) haben an allen Konsensuskonferenzen stimmberechtigt teilgenommen. Ihre Patientenperspektive, -Werte und -Präferenzen wurden in den Konsensuskonferenzen ausdrücklich gefragt und berücksichtigt. Beispielsweise betonten die Patientenvertreterinnen die Notwendigkeit positiver Formulierungen und klarer LDL-C-Zielwerte zur besseren Nachvollziehbarkeit und Unterstützung der Familien. Seitens der Patientenvertretung wurde auch eine differenzierte und klare Darstellung von Lebensstilfaktoren (Ernährung, Bewegung) gefordert, anstatt sie unter Sammelbegriffen zusammenzufassen, da sie als praxisnah und hilfreich erachtet wurden. Diese Anregungen wurden in der Formulierung der Empfehlungen berücksichtigt.

2.2 Beschreibung/ Darstellung des Projekts

Das Projekt *HyperlipKid* ist ein Versorgungsforschungsprojekt zur Aktualisierung und methodischen Aufwertung der im Jahr 2015 veröffentlichten S2k-Leitlinien zur Diagnostik und Therapie von Hyperlipidämien bei Kindern und Jugendlichen. Die Konsortialführung lag bei Prof. Dr. Berthold Koletzko von der Stiftung Kindergesundheit am LMU Universitätsklinikum München im Auftrag der Deutschen Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin e. V. (DGKJ). Das Projekt wurde unter dem Förderkennzeichen 01VSF23011 durch den Innovationsausschuss beim Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) gefördert und hat eine Laufzeit vom 1. September 2023 bis zum 31. August 2025.

Gefördert durch: GBA Innovationsausschuss

Das Ziel des Projekts *HyperlipKid* war die Aufwertung der bestehenden Leitlinie auf das S3-Leitlinienniveau und damit die Entwicklung einer evidenz- und konsensbasierten Leitlinie, die praxisnahe und belastbare Empfehlungen zu Screening, Diagnostik und Therapie von Hyperlipidämien im Kindes- und Jugendalter bereitstellt. Die Leitlinie soll Kinderärztinnen und Kinderärzte sowie Allgemeinärztinnen und Allgemeinärzte und andere Ärztinnen und Ärzte, die Kinder und Jugendliche mit Hyperlipidämie bzw. Verdacht auf Hyperlipidämie betreuen, eine verlässliche Orientierung für die klinische Entscheidungsfindung geben.

Diese Leitlinie deckt die Bereiche Früherkennung und Prävention, Diagnostik und Therapie ab und kann ambulant, stationär sowie teilstationär Anwendung finden. Die Anwendung der Leitlinien ist sowohl für die primärärztliche als auch für die spezialisierte ärztliche Versorgung geeignet.

Die Patientenzielgruppe der Leitlinie sind Kinder und Jugendliche mit primär genetischen Hyperlipidämien, und sekundärer Dyslipidämie. Darüber hinaus beziehen sich die in der Leitlinie behandelten Screeningstrategien auch auf asymptomatische Kinder und Jugendliche aus der Allgemeinbevölkerung im Rahmen der Früherkennung auf FH.

Im Rahmen des Projekts wurden keine eigenständigen telemedizinischen oder digitalen Versorgungsinstrumente entwickelt. Der Schwerpunkt des Projekts *HyperlipKid* lag auf der methodischen Weiterentwicklung der Leitlinie, der transparenten Aufbereitung der zugrunde liegenden Evidenz sowie der systematischen Identifikation bestehender Evidenzlücken. Darüber hinaus umfasste das Projekt strukturierte Konsensverfahren zur Formulierung der Empfehlungen. Zentrale Projektleistung war die Leitlinienentwicklung gemäß AWMF-Regelwerk unter Einbindung einer interdisziplinär zusammengesetzten Leitliniengruppe mit Mandatstragenden aus relevanten Fachgesellschaften sowie Patientenvertretungen. Ergänzend wurden Aspekte der Umsetzbarkeit im klinischen Alltag sowie Werte und Präferenzen der Patientengruppe berücksichtigt.

2.3 Beschreibung Ablauf des Projekts

Das Projekt *HyperlipKid* hatte die Aktualisierung und methodische Weiterentwicklung der bestehenden Leitlinie zur Diagnostik und Therapie von Hyperlipidämien bei Kindern und Jugendlichen zum Ziel. Der Ablauf des Projekts orientierte sich konsequent am AWMF-Regelwerk (18) sowie an etablierten Qualitätskriterien für evidenzbasierte Leitlinienentwicklung. Die Umsetzung erfolgte strukturiert, transparent und in interdisziplinärer Zusammenarbeit der beteiligten Fachgesellschaften und Organisationen.

Zu Beginn des Projekts wurde eine Leitliniengruppe aus Mandatstragenden medizinischer Fachgesellschaften, methodischen Expertinnen sowie Vertretungen von Patientenorganisationen eingerichtet. Parallel dazu wurden Interessenkonflikte aller Beteiligten systematisch erhoben, dokumentiert und gemäß den Vorgaben der AWMF (18) bewertet. Auf dieser Grundlage wurde die redaktionelle und inhaltliche Unabhängigkeit des Leitlinienprozesses sichergestellt.

In einer initialen Projektphase wurden die wissenschaftlichen Fragestellungen definiert. Hierzu wurden Vorschläge für primäre Forschungsfragen nach dem PICO-Schema (Patient, Intervention, Comparison, Outcome) erarbeitet und innerhalb der Leitliniengruppe diskutiert. Nach einer strukturierten Kommentierungs- und Abstimmungsphase wurden die PICO-Fragen konsentiert und final festgelegt. Ergänzend dazu wurden relevante Kontextfragen formuliert, um übergreifende Aspekte wie Therapiebeginn, Therapieadhärenz, persönliche und familiäre

Gefördert durch: GBA Innovationsausschuss

Präferenzen von Betroffenen zum Beginn einer medikamentösen Therapie sowie zum Screening zur Frühidentifikation der FH bei Kindern und Jugendlichen systematisch zu berücksichtigen.

Der zentrale methodische Kern des Projekts bestand in der systematischen Evidenzrecherche und -bewertung. Die Literaturrecherche erfolgte in mehreren bibliografischen Datenbanken und relevanten Quellen. Für jede PICO-Frage wurde ein detailliertes Protokoll erstellt, das Suchstrategien, Ein- und Ausschlusskriterien, das Vorgehen bei der Studienauswahl sowie Methoden der Datenauswahl, Datenextraktion und -synthese beschrieb. Die entsprechenden Protokolle wurden in der internationalen Datenbank PROSPERO registriert (**s. Evidenzreport [Anlage 3]**). Die Auswahl der relevanten Publikationen erfolgte anhand vordefinierter Kriterien und unter Anwendung eines standardisierten Screenings.

Die eingeschlossene Evidenz wurde anschließend kritisch bewertet. Für SÜ kam das Instrument AMSTAR 2 zur Beurteilung der methodischen Qualität zum Einsatz. Die Bewertung der Vertrauenswürdigkeit der Evidenz erfolgte nach dem GRADE-Ansatz. Dabei wurden Aspekte wie Studienqualität, Konsistenz der Ergebnisse, Präzision, Direktheit und mögliche Verzerrungen berücksichtigt. Die Ergebnisse der Evidenzbewertung wurden strukturiert zusammengefasst und in Evidenztabellen dargestellt.

Auf Basis der bewerteten Evidenz erfolgte die Formulierung der Empfehlungen. Diese wurde durch themenbezogene Arbeitsgruppen vorbereitet und anschließend im Plenum der Leitliniengruppe besprochen und diskutiert. Je nach Evidenzlage wurden evidenzbasierte Empfehlungen oder, bei fehlender oder unzureichender Evidenz, konsensbasierte Empfehlungen entwickelt. Die Graduierung der Empfehlungen sowie die Feststellung der Konsensstärke erfolgten gemäß den Vorgaben der AWMF (18) in einem strukturierten Konsensverfahren.

Die Konsensfindung umfasste folgende Schritte: Zunächst fanden Online-Abstimmungen zu den einzelnen Empfehlungsvorschlägen statt. Darauf aufbauend wurden strittige Punkte in moderierten Online-Konsensuskonferenzen diskutiert. Ergänzend wurden bei Bedarf zusätzliche Evidenzsuchen durchgeführt, um neu aufgeworfene Fragestellungen während des Konsentierungsprozesses beantworten zu können. Im Rahmen der Konsensuskonferenzen erfolgte die Konsentierung der Empfehlungen nach dem Verfahren der Amerikanischen National Institutes of Health (NIH-Verfahren). Die Abstimmungen erfolgten anonym und die erreichten Konsensgrade wurden transparent ausgewiesen.

Abschließend erfolgte die redaktionelle Zusammenführung der Ergebnisse in die Leitlinie, den Leitlinienreport (**Anlage 2**) sowie den Evidenzreport (**Anlage 3**). Der gesamte Projektablauf wurde fortlaufend dokumentiert, um Nachvollziehbarkeit und Transparenz sicherzustellen. Mit diesem strukturierten und systematischen Vorgehen sowie einem Anteil von mehr als 50% evidenzbasierter Empfehlungen erfüllte das Projekt *HyperlipKid* die methodischen Anforderungen an eine S3-Leitlinie.

2.4 Erfahrungen mit der Implementierung/ Maßnahmen

2.4.1 Projektstart und frühe Implementierungsphase

Das Projekt HyperlipKid wurde als wissenschaftliches Leitlinienentwicklungsprojekt zur Aktualisierung und methodischen Aufwertung einer bestehenden Leitlinie auf das S3-Niveau konzipiert. Entsprechend lag der Fokus der Implementierungsmaßnahmen zu Projektbeginn

Gefördert durch: GBA Innovationsausschuss

auf dem Aufbau der erforderlichen organisatorischen und methodischen Strukturen. In dieser frühen Phase wurden die Steuerungsgruppe eingerichtet, das Leitliniensekretariat etabliert sowie die Kooperationsvereinbarung zwischen den koordinierenden Fachgesellschaften vorbereitet. Die hierfür notwendigen formalen Abstimmungs- und Prüfprozesse einer Kooperationsvereinbarung erforderten mehr Zeit als geplant.

Parallel dazu begann die Einrichtung der Leitliniengruppe und der Konsensusgruppe. Die Einladung der 18 Fachgesellschaften und 2 Patientenvertretungsorganisationen führte zu einem erhöhten Koordinationsaufwand, insbesondere bei der Terminfindung und der organisatorischen Vorbereitung gemeinsamer Sitzungen.

2.4.2 Umgang mit Interessenkonflikten

Eine wesentliche Besonderheit der frühen Projektphase war die Offenbarung der Interessenerklärungen und der Umgang mit Interessenkonflikten. Die systematische Erhebung und Bewertung der Interessenerklärungen aller Mandatstragenden nahm mehr Zeit in Anspruch als ursprünglich geplant, insbesondere bei einzelnen Mandatstragenden mit potenziell hohen Interessenkonflikten. Zur Bewältigung dieser Herausforderung wurden mehrere zusätzliche Beratungsschritte durchgeführt. Der Bewertungsprozess wurde zusätzlich durch Beratungen mit der Deutschen Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin (DGKJ) sowie der AWMF unterstützt. Darüber hinaus fanden mehrere Gespräche mit den betroffenen Mandatstragenden statt, um Transparenz herzustellen und den Umgang mit den Interessenkonflikten gemäß den AWMF-Vorgaben konsentiert festzulegen. Diese Prozesse führten zu einer zeitlichen Verlängerung der Etablierung der Konsensusgruppe, stellten jedoch die regelkonforme Durchführung der Leitlinienentwicklung sicher.

2.4.3 Etablierung der Clinical Guideline Service (CGS)

Im Projekt HyperlipKid wurde das Clinical Guideline Service (CGS) Portal insbesondere im Kontext der systematischen Übersichtsarbeiten zum Screening der Literatur eingesetzt. Darüber hinaus unterstützte das CGS die strukturierte Dokumentation und zentrale Ablage der Leitlinientexte über den gesamten Projektverlauf hinweg. Ein weiterer zentraler Anwendungsbereich des CGS war die Durchführung anonymer Online-Vorabstimmungen im Vorfeld der ersten Konsensuskonferenz. Über strukturierte Fragebögen konnten die Mandatstragenden zu den vorgeschlagenen Empfehlungen abstimmen und Kommentare hinterlegen.

Besonders hervorzuheben ist die Zusammenarbeit mit dem CGS-Team, durch die eine bedarfsgerechte Einrichtung und Anpassung neuer Evaluationsbögen, unter anderem für AGREE II und AMSTAR 2, entsprechend den jeweiligen Anforderungen der Arbeitsgruppen ermöglicht wurde. Die Flexibilität des CGS-Portals sowie die kontinuierliche fachliche und technische Unterstützung durch das CGS-Team trugen wesentlich dazu bei, die komplexen und methodisch anspruchsvollen Arbeitsschritte im Projekt HyperlipKid effizient und regelkonform umzusetzen.

Nach Abschluss des Projekts HyperlipKid wurde das CGS Portal weiterhin als zentrales Archiv genutzt. Es dient der strukturierten Speicherung und Sicherung relevanter Dokumente aus der Überarbeitung und methodischen Aufwertung der S3-Leitlinie (2025). Die im CGS hinterlegten Inhalte stellen eine belastbare Grundlage für künftige Aktualisierungen der S3-Leitlinie dar

Gefördert durch: GBA Innovationsausschuss

und unterstützen die Vorbereitung der nächsten Leitlinienüberarbeitung (Planung in 5 Jahren 2030).

2.4.4 Evidenzbewertung und zusätzliche wissenschaftliche Anforderungen

Während der wissenschaftlichen Arbeitsphase ergaben sich zusätzliche inhaltliche und methodische Anforderungen, die zu einem erhöhten zeitlichen Aufwand führten. Das Projekt deckte im Vergleich zu internationalen evidenzbasierten Leitlinien ein deutlich breiteres Spektrum ab, das von Screening und Diagnostik bis zu therapeutischen Maßnahmen reichte und mehrere Krankheiten der Hyperlipidämie umfasste. Hieraus ergab sich ein deutlich erhöhter Umfang an Evidenz, die systematisch zu recherchieren, zu sichten und zu bewerten ist.

Zudem war die endpunktbezogene Bewertung der Evidenz nach dem GRADE-Ansatz mit einer hohen methodischen Komplexität verbunden und erwies sich als zeitintensiv, sodass der Einsatz gut trainierter wissenschaftlicher Mitarbeitender kontinuierlich erforderlich war.

Im weiteren Projektverlauf wurde zusätzliche relevante Evidenz identifiziert, unter anderem in Form eines IQWiG-Rapid-Reports, der im Rahmen der etablierten kontinuierlichen Literaturüberwachung in die Evidenzaufbereitung integriert wurde. Ergänzend wurde eine fortlaufende Literaturüberwachung bis zum 31.01.2025 durchgeführt, um weitere potenziell relevante Publikationen systematisch zu identifizieren und in die Evidenzsynthese einzubeziehen. Die Berücksichtigung dieser zusätzlichen Evidenz machte einen erneuten Aufwand in Evidenzbewertungen erforderlich.

2.4.5 Spezifische Herausforderungen im Themenbereich Screening

Im weiteren Projektverlauf entwickelte sich der Themenbereich Screening zu einem zeitlich besonders anspruchsvollen Arbeitsschwerpunkt. Die begrenzte Verfügbarkeit direkter Evidenz zu patientenrelevanten Endpunkten erforderte eine vertiefte fachliche und methodische Auseinandersetzung innerhalb der zuständigen Arbeitsgruppe Screening. Insbesondere die Erstellung, Präzisierung und wiederholte Überarbeitung des zugehörigen Hintergrundtextes war mit einem erhöhten Arbeitsaufwand verbunden.

Zur Bewältigung dieser Herausforderung wurden mehrere zusätzliche Sitzungen der Arbeitsgruppe Screening durchgeführt. In diesen Sitzungen erfolgte eine vertiefte methodische Auseinandersetzung mit der Evidenzlage sowie eine systematische Überarbeitung des Hintergrundtextes. Dabei wurden die Wilson-und-Jungner-Kriterien zur Bewertung von Screeningprogrammen herangezogen, um die Herleitung der Empfehlungen transparent und nachvollziehbar darzustellen. Die beschriebenen zusätzlichen Arbeitsschritte führten zu einer Verlängerung der Konsensphase und machten die Durchführung einer zusätzlichen Konsensuskonferenz für das Thema Screening erforderlich.

2.4.6 Abschlussphase des Projekts

In der Abschlussphase des Projekts zeigte sich zudem ein erhöhter redaktioneller Aufwand bei der Harmonisierung und Finalisierung der Hintergrundtexte, obwohl die Leitlinienempfehlungen bereits konsentiert waren. Die Zusammenführung, Abstimmung und formale Vereinheitlichung der Texte erforderten zusätzliche Arbeitsschritte. Insgesamt

Gefördert durch: GBA Innovationsausschuss

führten diese Anforderungen zu einer zeitlichen Anpassung der vorgesehenen Arbeitsschritte zur Finalisierung der Leitlinienempfehlungen und Hintergrundtexte.

Darüber hinaus führte die Einreichung eines Sondervotums durch die DEGAM und den BVKJ zu einem zusätzlichen fachlichen und organisatorischen Aufwand. Dieser umfasste die inhaltliche Prüfung des Sondervotums und der dargelegten Argumente sowie die erforderliche Koordination zwischen der Leitlinienkoordination, AWMF, DEGAM und BVKJ.

Aus dem zusätzlichen Arbeitsaufwand infolge der Bearbeitung des Sondervotums sowie der erhöhten redaktionellen Anforderungen in der Endphase des Projekts kam es zu zeitlichen Verschiebungen bei zwei optional vorgesehenen Arbeitsformaten der Leitlinie. Die Erstellung der englischen Kurzfassung und der Kittelversion konnte nicht innerhalb des geförderten Zeitraums abgeschlossen werden, und ist für Februar 2026 vorgesehen, da zunächst die Finalisierung, vollständige Konsentierung und redaktionelle Harmonisierung der Leitlinieninhalte abgeschlossen werden müssen.

Nachdem 19 beteiligte Fachgesellschaften und Patientenorganisationen ihre Zustimmung zur vorliegenden Leitlinie erklärt hatten, äußerte der Vorstand der DGKJ seine Bedenken zu zwei Empfehlungen: (i) Expertenkonsens-Empfehlung 3.5.3.2 zum universellen populationsweiten Screening auf HeFH bei Kindern im Alter von 5 bis 11 Jahren und (ii) evidenzbasierte Empfehlung 5.1.2.1 zur Statintherapie bei HeFH. Nach dem Austausch zwischen Leitlinienkoordination und DGKJ-Vorstand unter Beteiligung von Dr. Nothacker (AWMF) wurde entsprechend einer Empfehlung von Seiten der AWMF eine Abstimmung unter den Delegierten der Leitliniengruppe durchgeführt, ob angesichts der geäußerten Bedenken eine erneute Abstimmung über diese beiden Empfehlungen erfolgen solle. Die Abstimmung wurde am 13.02.2026 abgeschlossen. Von 25 abgegebenen Voten entfielen 4 auf Enthaltungen und von 21 gewerteten Stimmen stimmten 7 (33%) für und 14 (67%) gegen eine erneute Abstimmung. Damit sprach sich die Mehrheit der Delegierten der Fachgesellschaften/Patientenorganisationen gegen eine erneute Abstimmung aus. Entsprechend wurden die bereits konsentierten Empfehlungen zum universellen populationsweiten Screening auf HeFH bei Kindern im Alter von 5 bis 11 Jahren (3.5.3.2) und zur Statintherapie bei HeFH (5.1.2.1) unverändert als Entscheidung der Leitliniengruppe beibehalten.

Im Rahmen der Verabschiedung der Leitlinie bestand innerhalb der DGKJ Dissens hinsichtlich der Empfehlung zum populationsweiten Screening auf HeFH bei Kindern im Alter von 5 bis 11 Jahren (Empfehlung 3.5.3.2). Der DGKJ-Vorstand und die Leitlinienkoordination standen hierzu im Zeitraum vom 26.02.2026 bis zum 25.08.2026 im Austausch zur Formulierung dieses Sondervotums, unter Berücksichtigung von Hinweisen der AWMF. Der DGKJ-Vorstand erarbeitete eine endgültige Fassung eines Sondervotums zum populationsweiten Screening auf HeFH bei Kindern im Alter von 5 bis 11 Jahren (Empfehlung 3.5.3.2), das einschließlich seiner Begründung in der Leitlinie dokumentiert wurde. Eine Bewertung des DGKJ-Vorstands zu den Screeningkriterien sowie die Geneüberstellung mit der Bewertung durch die Leitliniengruppe finden sich in **Anlage B** des Leitlinienreports.

2.5 Rechtsgrundlage

Das Projekt *Hyperlip-Kid* (Förderkennzeichen 01VSF23011) hatte die Aktualisierung und methodische Weiterentwicklung einer bestehenden S2k-Leitlinie auf das S3-Niveau zum Ziel, um evidenzbasierte Empfehlungen zur Diagnostik und Therapie von Hyperlipidämien bei

Gefördert durch: GBA Innovationsausschuss

Kindern und Jugendlichen zu erarbeiten. Es handelt sich um ein wissenschaftliches Leitlinienentwicklungsprojekt und nicht um die Durchführung einer neuen Versorgungsform oder Intervention im Sinne des Sozialgesetzbuches (SGB V).

Die entwickelte S3-Leitlinie dient der Unterstützung der ärztlichen Entscheidungsfindung und der Orientierung in der Versorgungspraxis. Die Empfehlungen der Leitlinie besitzen keinen rechtsverbindlichen Charakter und sind für Ärztinnen und Ärzte sowie weitere Anwendende rechtlich nicht bindend und haben daher weder haftungsbegründende noch haftungsbefreiende Wirkung (18). Die Anwendung der Empfehlungen erfolgt im Rahmen der ärztlichen Therapiefreiheit unter Berücksichtigung der individuellen klinischen Situation der Patientinnen und Patienten.

Im Rahmen des Projekts Hyperlip-Kid wurden zwei wesentliche Verträge ausgearbeitet und abgeschlossen:

1. Kooperationsvertrag LL *Hyperlip-Kid* (April 2024)
2. Vertrag über die Einräumung von Nutzungsrechten an der S3-Leitlinie (April 2024)

2.5.1 Kooperationsvertrag des Projekts *Hyperlip-Kid* (April 2024)

Die Förderung des Projekts erfolgte durch den Innovationsausschuss beim Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA), basierend auf dem Förderbescheid vom 19.07.2023. Die Durchführung der wissenschaftlichen Arbeiten obliegt der Stiftung Kindergesundheit in München (Konsortialführung) im Auftrag der Deutschen Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin e. V. (DGKJ) (federführende Fachgesellschaft). Die Kooperation zwischen der Konsortialführung (Stiftung Kindergesundheit), DGKJ und den mit-federführenden Fachgesellschaften, der Deutschen Gesellschaft zur Bekämpfung von Fettstoffwechselstörungen und ihren Folgeerkrankungen DGFF (Lipid-Liga) e. V., und der Gesellschaft für Angeborene Stoffwechselstörungen e. V. (GfAS, vormals APS), wurde in einem Kooperationsvertrag geregelt.

Dieser Vertrag wurde zwischen der Stiftung Kindergesundheit und den Kooperationspartnern DGKJ, DGFF (Lipid-Liga) e. V. und GfAS (vormals APS) geschlossen. Er wurde im April 2024 finalisiert und am 07.05.2024 vollständig unterzeichnet. Inhalte des Kooperationsvertrags:

- Vertragsgegenstand: Die Zusammenarbeit bei der Durchführung des vom Innovationsausschuss geförderten Projekts *Hyperlip-Kid* mit einer Laufzeit vom 01.09.2023 bis 31.08.2025.
- Finanzierung: Die Förderung erfolgt zweckgebunden und entsprechend dem bewilligten Projektantrag. Es ist kein Austausch von Fördermitteln zwischen den Koordinationsgesellschaften vorgesehen.
- Aufgaben der Kooperationspartner: Verpflichtung zur regelmäßigen Mitarbeit im Rahmen des Projekts, Nominierung von Delegierten für die Leitliniengruppe sowie für die Mitarbeit an der Leitlinie und Unterstützung der Projektumsetzung unentgeltlich.
- Rechte und Pflichten an Arbeitsergebnissen: Die Arbeitsergebnisse gehören den Parteien gemeinsam. Jede Partei erhält ein zeitlich begrenztes, unentgeltliches, nicht ausschließliches und nicht übertragbares Nutzungsrecht an den Arbeitsergebnissen zur Nutzung innerhalb des Projekts. Weiterhin erhalten alle Parteien, auch über die Vertragslaufzeit hinaus, nicht ausschließliche, nicht unterlizenzierbare und unentgeltliche Rechte zur Nutzung der Arbeitsergebnisse für nicht-kommerzielle Zwecke in Forschung und Lehre.

Gefördert durch: GBA Innovationsausschuss

2.5.2 Vertrag über die Einräumung von Nutzungsrechten an der S3-Leitlinie (April 2024)

Dieser Vertrag regelt die Rechte an dem zu erstellenden Werk und wurde zwischen den Autorinnen und Autoren (den Mitgliedern der Leitliniengruppe) und den Berechtigten (der AWMF und 20 beteiligten Fachgesellschaften und Organisationen) geschlossen. Inhalte des Vertrags über die Einräumung von Nutzungsrechten:

- Vertragsgegenstand: Die zu erstellende S3-Leitlinie in der Langfassung, ggf. Kurzfassung, Kitteltaschenversion, sowie der dazugehörige Leitlinienreport.
- Einräumung von Nutzungsrechten: Die Autorinnen und Autoren räumen den Berechtigten gesonderte, räumlich unbeschränkte, einmal übertragbare und nicht ausschließliche Nutzungsrechte an dem Vertragsgegenstand für die Dauer der gesetzlichen Schutzfristen unentgeltlich ein.
- Umfang der Nutzungsrechte: Die Rechte umfassen Vervielfältigung, Verbreitung und öffentliche Zugänglichmachung in gedruckter und elektronischer Form. Dies schließt auch das Recht zur Übersetzung und Bearbeitung in andere Sprachen oder Fassungen (z.B. Podcast) ein.
- Sicherung der Aktualität: Die Berechtigten der Fachgesellschaften und Organisationen haben jederzeit das Recht, die Verbreitung der Leitlinie einzustellen, wenn konkrete Anhaltspunkte dafür bestehen, dass der Vertragsgegenstand inhaltliche Fehler aufweist oder nicht mehr den aktuellen medizinischen Standard korrekt wiedergibt.
- Urheberschaft: Die Autorinnen und Autoren werden in geeigneter Weise im Vertragsgegenstand als Urheber genannt.

Der Vertrag über die Einräumung von Nutzungsrechten wurde durch Prof. Dr. Ursula Felderhoff-Müser (Präsidentin der DGKJ) und Prof. Dr. Dr. Berthold Koletzko (Leitlinienkoordinator) unterschrieben und im April 2024 dem Innovationsfonds vorgelegt.

3 Methodik

Die Entwicklung der S3-Leitlinie erfolgte nach den Vorgaben des AWMF-Regelwerks (18) und entsprach der höchsten methodischen Stufe einer evidenz- und konsensbasierten Leitlinie. Grundlage war die Einhaltung der Qualitätskriterien des internationalen Bewertungsinstruments AGREE II (19, 20), um Transparenz, Nachvollziehbarkeit und Reproduzierbarkeit sicherzustellen.

3.1 Wichtige Forschungsfragen

In der ersten Sitzung am 20.02.2024 wurden Vorschläge für Forschungsfragen nach dem PICO-Schema (primäre PICO-Fragen) vorgestellt, welche die Projektkoordinatoren in Zusammenarbeit mit dem wissenschaftlichen Team und der Leitlinienberatung der AWMF erarbeiteten. Nach der ersten Sitzung mit den Leitlinienmitgliedern wurden diese Forschungsfragen entsprechend der Anmerkungen und Kommentare der Leitlinienmitglieder überarbeitet und allen Mitgliedern der Leitliniengruppe zugesandt.

Von März bis Juni 2024 fand die Abstimmung über die Vorschläge für die Forschungsfragen statt. Die letzten Kommentare und Abstimmungen der wenigen Leitlinienmitglieder wurden bis zum 20.09.2024 gesammelt und eingearbeitet. Insgesamt haben 85% (29/34) der Leitlinienmitglieder aus 19 Fachgesellschaften abgestimmt und Kommentare abgegeben, darunter zwei Patientenvertreter (Cholesterin Co e. V. Deutschland und FHchol Austria). Von

Gefördert durch: GBA Innovationsausschuss

den 29 Mandatstragenden aus 19 Fachgesellschaften hat die große Mehrheit (≈80%) den Vorschlägen zu den primären PICO-Fragen zugestimmt. Nach den Kriterien der AWMF wurde damit ein Konsens erreicht. Alle Kommentare und Anmerkungen der Mitglieder wurden sorgfältig geprüft und in den folgenden Arbeitsschritten berücksichtigt. Die Formulierung der primären PICO-Fragen wurde auf der Grundlage der Kommentare und Anmerkungen der Leitlinienmitglieder überarbeitet. Darüber hinaus wurden die Kontextfragen erneut definiert und relevante Kontextfragen, die von den Leitlinienmitgliedern vorgeschlagen wurden, hinzugefügt.

Zu jeder Überprüfung der jeweiligen PICO-Fragen wurde ein Protokoll erstellt, das die Suchstrategie, die Ein- und Ausschlusskriterien, die Datenextraktion, die Datensynthese sowie die Evidenzbewertung beschreibt. Diese Protokolle wurden in PROSPERO (https://www.crd.york.ac.uk/prospero/) registriert und publiziert (s. Evidenzreport).

3.1.1 PICO-Frage 1 - Was sind die aktuellen Leitlinien für Screening, Diagnose und Behandlung von Lipidstoffwechselstörungen im Kindes- und Jugendalter?

Das Ziel der vorliegenden systematischen Übersichtsarbeit (SÜ) ist die Zusammenfassung und Bewertung der aktuellen Leitlinien für Screening, Diagnose und Behandlung von Lipidstoffwechselstörungen im Kindes- und Jugendalter. Die Methodik der SÜ zur Überprüfung der PICO-Frage 1 sowie deren Ergebnisse und Bewertung wurden im Evidenzbericht detailliert dargestellt (s. Evidenzreport). Die SÜ von klinischen Leitlinien wurde durch Datenextraktion und Zusammenfassung von Empfehlungen folgende Fragen berücksichtigt, sofern sie in den klinischen Leitlinien verfügbar sind:

1. **Zur Unterstützung der Entwicklung von Screening-Algorithmen:**
   - Welche Effektivität haben verschiedene Strategien (oder deren Kombinationen) zur systematischen Verbesserung der Identifikation von Kindern mit familiärer Hypercholesterinämie im Vergleich zu zufälligen und nicht systematischen Strategien?
2. **Zur Unterstützung der Entwicklung von diagnostischen Algorithmen**
   - Welche Grenzwerte können sinnvollerweise zur Diagnose von Lipidstoffwechselstörungen/Dyslipidämie/abnormalen Lipid- bzw. Lipoproteinerhöhungen bei Kindern und Jugendlichen verwendet werden?
   - Was sind die Diagnosekriterien für familiäre Hypercholesterinämie bei Kindern und Jugendlichen?
   - Wie hoch ist die diagnostische Genauigkeit für Serumlipids (z. B. Gesamtcholesterin, LDL-Cholesterin, HDL-Cholesterin, Triglyceride oder Non-HDL-Cholesterin) oder der klinischen Kriterien zur Diagnose einer familiären Hypercholesterinämie im Vergleich zu einer familiären Hypercholesterinämie, die durch eine genetische Untersuchung oder andere etablierte diagnostische Kriterien für familiäre Hypercholesterinämie festgestellt wurde?
3. **Zur Unterstützung der Entwicklung von Therapiealgorithmen**
   - Welche Kriterien (z. B. Lipidwerte, klinische Kriterien) können sinnvollerweise als Grundlage dienen, um den Beginn einer medikamentösen Therapie bei Kindern

Gefördert durch: GBA Innovationsausschuss

und Jugendlichen mit familiärer Hypercholesterinämie und multifaktoriellen Fettstoffwechselstörungen zu empfehlen?

- Was sind angemessene Zielwerte (LDL-C-Zielwerte) bei Kindern und Jugendlichen mit familiärer Hypercholesterinämie und multifaktoriellen Lipidstoffwechselstörungen?

4. **Lp(a)**
   - Was sind die klinischen Komplikationen eines erhöhten Lp(a)-Serumspiegels?
   - Führt die Bestimmung von Serumlipoprotein (a) zu einer Verbesserung der Risikostratifizierung, Diagnose und Behandlung von Dyslipidämie?

3.1.2 PICO-Frage 2 - Welchen Nutzen und/oder Nachteile oder Schäden haben ein populationsweites Screening oder ein selektives Screening auf familiäre Hypercholesterinämie oder multifaktorielle Dyslipidämie im Kindes- und Jugendalter im Vergleich zu keinem Screening?

Das Ziel der vorliegenden systematischen Übersichtsarbeit (SÜ) ist die Zusammenfassung und Bewertung der Evidenz aus SÜ zum potenziellen Nutzen und möglichen Schäden eines populationsweiten oder selektiven Screenings auf familiäre Hypercholesterinämie (FH) oder multifaktorielle Dyslipidämie (MFD) bei Kindern und Jugendlichen im Vergleich zu keinem Screening. Die Methodik der SÜ zur Beantwortung der PICO-Frage 2 sowie die daraus abgeleiteten Ergebnisse und deren Bewertung sind im Evidenzbericht umfassend dargestellt (s. Evidenzreport).

3.1.3 PICO-Frage 3 - Welchen Nutzen und Nachteile oder Schäden hat die Behandlung der familiären Hypercholesterinämie oder einer multifaktoriellen Dyslipidämie bei Kindern und Jugendlichen im Vergleich zu keiner Behandlung oder zur Regelversorgung?

Das Ziel der vorliegenden Überprüfung ist die Zusammenfassung und Bewertung der Evidenz aus SÜ zum Nutzen und Schäden einer Behandlung für familiäre Hypercholesterinämie (FH) oder eine multifaktorielle Dyslipidämie (MFD) mit Verhaltensinterventionen, lipidsenkenden Medikamenten, und anderen Behandlungsmaßnahmen bei Kindern und Jugendlichen im Vergleich zu keiner Behandlung oder der Standardversorgung. Die Methodik der SÜ zur Beantwortung der PICO-Frage 3 sowie deren Ergebnisse und Bewertung wurden im Evidenzbericht ausführlich dargestellt (s. Evidenzreport).

3.1.4 Kontextfragen

Ergänzend zu den systematisch untersuchten Hauptfragestellungen (PICO-Fragen) haben wir kontextbezogene Fragen (Kontextfragen) einbezogen, um eine umfassende Interpretation der Evidenz zu ermöglichen. Kontextfragen gehen von Überlegungen hervor, die sich aus der verfügbaren Literatur der klinischen Studien möglicherweise nicht ohne Weiteres beantworten lassen.

Kontextfragen wurden nicht systematisch überprüft. Die Evidenz zu den Kontextfragen wurde anhand einer durchgeführten Literaturrecherche in bibliografischen Literaturdatenbanken, gezielter Zusatzrecherchen sowie der Sichtung von Referenzlisten relevanter Artikel ermittelt.

Gefördert durch: GBA Innovationsausschuss

Ein Best-Evidence-Ansatz wurde genutzt, um robuste und praxisrelevante Evidenz zu identifizieren.

Die Vorgehensweise zur Beantwortung der Kontextfragen sowie deren Ergebnisse wurden im Evidenzbericht ausführlich dargestellt (s. Evidenzreport).

Kontextfrage 1: „Welche Assoziation besteht zwischen Serumlipiden oder Atherosklerose-Markern im Kindesalter und gesundheitlichen Folgen im Erwachsenenalter?“
Sofern Evidenz vorhanden ist, werden folgende Aspekte berücksichtigt:

- Diagnostizierte Erkrankung (insbesondere FH)
- Behandlungsmaßnahmen
- Geschlecht und soziodemografische Faktoren

Kontextfrage 2: „Welcher Anteil von Kindern und Jugendlichen mit familiärer Hypercholesterinämie (FH) und einer Indikation für eine medikamentöse Therapie erhält innerhalb der ersten Jahre nach der Diagnose bzw. im Kindesalter eine lipidsenkende medikamentöse Therapie?“
Sofern Evidenz vorhanden ist, werden folgende Untergruppen berücksichtigt:

- Kinder und Jugendliche mit FH, identifiziert durch populationsweites gegen Kaskaden-Screening
- Kinder und Jugendliche mit FH, diagnostiziert anhand genetischer vs. klinischer Kriterien
- Kinder und Jugendliche mit FH in der Primär- oder Spezialversorgung

Kontextfrage 3: „Wie ist die langfristige Adhärenz zu einer lipidsenkenden Therapie bei Kindern und Jugendlichen mit FH und einer Indikation für eine medikamentöse Therapie?“
Sofern Evidenz vorhanden ist, werden folgende Untergruppen berücksichtigt:

- Kinder und Jugendliche mit FH, identifiziert durch populationsweites vs. Kaskaden-Screening
- Kinder und Jugendliche mit FH, diagnostiziert anhand genetischer vs. klinischer Kriterien
- Kinder und Jugendliche mit FH in der primärärztlichen vs. spezialärztlichen Versorgung

Kontextfrage 4: „Welche persönlichen und familiären Präferenzen bestehen hinsichtlich des Beginns einer medikamentösen Therapie im Kindesalter bei Kindern und Jugendlichen mit diagnostizierter familiärer Hypercholesterinämie?“

Kontextfrage 5: „Welche persönlichen und familiären Präferenzen bestehen für ein Screening zur Frühidentifikation der familiären Hypercholesterinämie bei Kindern und Jugendlichen?“

3.1.5 Ergänzende wissenschaftliche Evidenzsuche und Evidenzzusammenfassung während der Konsentierung

Ergänzend zu den wissenschaftlichen Hauptforschungsfragen (primäre PICO-Fragen) und Kontextfragen wurde eine Suche und Zusammenfassung der Evidenz zu spezifischen Fragestellungen beziehungsweise Themen durchgeführt, die im Rahmen der Konsentierung

Gefördert durch: GBA Innovationsausschuss

entstanden sind. Diese Evidenzsuche und -synthese erfolgten nicht systematisch, und die Evidenzqualität wurde nicht nach dem GRADE-Ansatz bewertet, da sie ausschließlich der Unterstützung der Konsensusdiskussion der Expertinnen und Experten dienten.

Die Vorgehensweise dieser zusätzlichen Evidenzsuche und -zusammenfassung wurde im Evidenzbericht ausführlich dargestellt (s. Evidenzreport).

- Zusatzfrage 1: „Was ist die Kosten-Effektivität eines populationsweiten Lipidscreenings?“
- Zusatzfrage 2: „Erhöht eine Exposition mit Statinen in der Schwangerschaft im Vergleich zu keiner Exposition mit Statinen das Risiko für unerwünschte Schwangerschaftskomplikationen, z. B. Fehlbildungen, Fehlgeburten oder Frühgeburten?“
- Zusatzfrage 3: „Haben Betroffene mit familiärer Hypercholesterinämie (FH) und gleichzeitig vorliegender Leberverfettung oder pathologischen Leberquantifizierungsbefunden (z. B. in Sonografie oder MRT) ein höheres Risiko für Komplikationen oder eine ungünstigere Krankheitsentwicklung im Vergleich zu Betroffenen mit FH ohne solche Befunde?“

3.2 Systematische Recherche und Auswahl der Evidenz

Zu Beginn der systematischen Literaturrecherche wurde die klinisch relevante Fragestellung formuliert. Hierfür wurde das PICO(S)-Schema (Patient, Intervention, Comparison, Outcome) angewendet. Gemäß dem AWMF-Regelwerk (18) und nach Empfehlung der Cochrane Deutschland Stiftung (21) wurde ein iterativer, hierarchischer Rechercheprozess umgesetzt. Zunächst wurde systematisch nach aggregierter Evidenz, wie SÜ, Metaanalysen oder HTA-Berichten, gesucht. Falls die Evidenz nicht hinreichend aktuell oder aussagekräftig war, folgte eine ergänzende Suche nach Primärstudien. Mindestens zwei elektronische bibliografische Datenbanken (z. B. MEDLINE, CENTRAL, Embase) wurden einbezogen. Zusätzlich wurden weitere Quellen (graue Literatur), z. B. Leitlinienregister, Studienregister, Webseiten staatlicher und fachlicher Institutionen/Fachgesellschaften, berücksichtigt. Die Literaturrecherche basierte sowohl auf standardisierten Schlüsselwörtern (MeSH-, Emtree-Begriffe) als auch auf Freitextbegriffen. Zudem wurden validierte Filter z. B. für die pädiatrische Population nach Leclercq et al. (22) angewendet. Die systematische Literaturrecherche wurde detailliert im Evidenzreport dokumentiert, einschließlich der verwendeten Suchbegriffe, Datenbanken, Zeiträume, Trefferzahlen und ergänzender Quellen, in der jeweiligen Überprüfung der PICO-Fragen (s. Evidenzreport).

Die Auswahl der Evidenz erfolgte anhand vorab definierter Ein- und Ausschlusskriterien, die vor der Überprüfung der PICO-Frage festgelegt wurden. Die Literaturselektion wurde zunächst durch das Screening von Titeln und Abstracts, anschließend durch die Volltextprüfung im Clinical Guideline Service (*https://www.guideline-service.de/*) durchgeführt. Beide Schritte wurden von zwei unabhängigen wissenschaftlichen MitarbeiterInnen vorgenommen. Bei Uneinigkeit erfolgte eine Besprechung mit einer dritten wissenschaftlichen Mitarbeiterin, sodass ein Konsens über die einzuschließenden Dokumente erzielt wurde. Der gesamte Auswahlprozess wurde vollständig im Evidenzreport dokumentiert und mithilfe des PRISMA-Flowcharts (23) transparent dargestellt. Zusätzlich wurde eine Liste der ausgeschlossenen Dokumente (Records und Reports) erstellt, in der die jeweiligen Gründe für den Ausschluss berichtet wurden.

Gefördert durch: GBA Innovationsausschuss

3.3 Kritische Bewertung der Evidenz

Die kritische Bewertung der Evidenz ist ein zentraler und transparenter Bestandteil der systematischen Evidenzaufbereitung im Rahmen der Entwicklung von S3-Leitlinien nach dem AWMF-Regelwerk (18). Ziel war die strukturierte Bewertung der internen Validität, der Verzerrungsrisiken (Risk of Bias) sowie weiterer Aspekte, die für die Einschätzung der Vertrauenswürdigkeit (Evidenzqualität) und Anwendbarkeit der Evidenz notwendig waren.

AGREE II (Appraisal of Guidelines for Research & Evaluation II) (19, 20) wurde zur systematischen Bewertung von klinischen Leitlinien hinsichtlich Transparenz, methodischem Vorgehen und Nachvollziehbarkeit angewendet. Die Bewertung der Leitlinien gemäß AGREE II erfolgte durch drei unabhängige wissenschaftliche Mitarbeiterinnen mithilfe von My AGREE Plus von AGREE Research Trust (https://www.agreetrust.org/) (s. Überprüfung der PICO-Frage 1 im Evidenzreport).

Für die Bewertung der methodischen Qualität einer SÜ wurde das AMSTAR-2 Instrument (A Measurement Tool to Assess Systematic Reviews) (24, 25) angewendet. Die Gesamtbewertung anhand AMSTAR 2 gibt die Vertrauenswürdigkeit in die Ergebnisse der SÜ mit den Kategorien hoch, moderat, niedrig oder kritisch niedrig an. Die Bewertung der SÜ anhand des AMSTAR 2 Instrumentes erfolgte durch zwei unabhängige wissenschaftliche MitarbeiterInnen unter Verwendung der AMSTAR 2 Checklist (https://amstar.ca/Amstar_Checklist.php).

Zur Beurteilung der Vertrauenswürdigkeit in dargelegter Evidenz (Evidenzqualität bzw. Evidenzgrad) wurde der GRADE-Ansatz (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation) (26) angewendet, der die Gesamtheit der Evidenz pro Endpunkt und nicht einzelne Studien bewertet. Bei randomisierten Studien begann die Bewertung mit hoher, Beobachtungsstudien mit niedriger Qualität. Eine Herabstufung erfolgte bei Studienlimitation durch Verzerrungsrisiken, Inkonsistenz, Indirektheit, Ungenauigkeit, oder Publikationsbias (26). Eine Aufwertung wurde z.B. mit Dosis-Wirkungs-Zusammenhang berücksichtigt (26).

Die Bewertung der Evidenzqualität nach dem GRADE-Ansatz dient als Grundlage zur Übersetzung von Evidenz in Empfehlungen und zur Festlegung der Empfehlungsstärke (18) und wird wie folgt interpretiert:

Gefördert durch: GBA Innovationsausschuss

Vertrauens-würdigkeit	Definition	GRADE
Hoch	Wir sind uns **sehr sicher** dass der **wahre Effekt nahe dem Effektschätzer liegt.**	⊕⊕⊕⊕
Moderat	**Wir sind einigermaßen sicher in Hinblick auf den Effektschätzer:** Der wahre Effekt liegt wahrscheinlich nahe bei dem Effektschätzer, allerdings besteht die Möglichkeit, dass er substantiell unterschiedlich ist.	⊕⊕⊕⊖
Niedrig	**Unser Vertrauen in den Effektschätzer ist begrenzt:** Der wahre Effekt ist vermutlich substantiell verschieden vom Effektschätzer.	⊕⊕⊖⊖
Sehr niedrig	**Wir haben nur sehr geringes Vertrauen in den Effektschätzer.** Der wahre Effekt ist wahrscheinlich substantiell unterschiedlich vom Effektschätzer.	⊕⊖⊖⊖

Abbildung 1: Interpretation der vier Stufen der Vertrauenswürdigkeit (Evidenzqualität) nach GRADE-Ansatz.

Quelle: Cochrane Deutschland Stiftung und GRADE-Working group (26)

Die Bewertung der Evidenzqualität nach dem GRADE-Ansatz erfolgte unabhängig durch zwei wissenschaftliche Mitarbeiterinnen im GRADEPro (*https://gdt.gradepro.org/app/*).

3.4 Strukturierte Konsensfindung

In der Entwicklung dieser S3-Leitlinien wurde eine strukturierte Konsensfindung nach dem AWMF-Regelwerk (18) angewendet. Sie diente der Diskussion und Verabschiedung der Empfehlungen sowie der Beantwortung der zuvor festgelegten klinisch relevanten Fragestellungen.

Hierfür wurden formale, strukturierte Konsensustechniken eingesetzt, darunter:

- Entwicklung der Empfehlungen in den Arbeitsgruppen zu den jeweiligen Themenkomplexen
- Informelle Abstimmung innerhalb der Arbeitsgruppen
- Strukturierte Konsensuskonferenz mit Teilnahme von mehr als 75 % der beteiligten Fachgesellschaften und -organisationen unter neutraler Moderation
- Anonyme Abstimmung über die Empfehlungen unter Berücksichtigung der Interessenkonflikte der jeweiligen Themenkomplexe

Im Rahmen der Konsensfindung wurde jede Empfehlung unter externer und neutraler Moderation von Dr. Monika Nothacker (AWMF) diskutiert, um offene Entscheidungsfragen zu klären, Vorschläge für Empfehlungen zu besprechen und diese anonym abzustimmen, den Empfehlungsgrad festzulegen und die Konsensstärke nach der anonymen Abstimmung zu bestimmen. Die zugrunde liegende, systematisch aufbereitete Evidenz wurde einer klinischen Bewertung unterzogen. Ein Konsens galt als erreicht, wenn >75% der Mandatstragenden mit Stimmberechtigung zustimmten. Der gesamte Ablauf sowie die Ergebnisse der Konsensfindung wurden ausführlich protokolliert und allen Beteiligten zur Verfügung gestellt.

Gefördert durch: GBA Innovationsausschuss

Bildung von themenbezogenen Arbeitsgruppen

Die Themenkomplexe und die Arbeitsgruppen zur Entwicklung der Leitlinienempfehlungen (**Tabelle 2**) wurden durch die Leitlinienkoordination vorgeschlagen, welche in der Auftaktsitzung am 20.02.2024 mit den Expertinnen und Experten abgestimmt wurden. Die Expertinnen und Experten erklärten sich freiwillig zur Mitarbeit und Mitwirkung in den jeweiligen Arbeitsgruppen bereit.

Eine informelle Abstimmung in der Arbeitsgruppe wurde ohne formale Abstimmungsregeln vorgenommen und diente der internen Konsensfindung und ersten Bewertung der Leitlinienempfehlungen. Ergebnisse der informellen Abstimmung waren nicht bindend, sondern dienten als Grundlage für die weitere Bearbeitung und strukturierten Konsensfindungsprozess.

Online-Vorabstimmung vor der Konsensuskonferenz im März 2025

Die Mandatstragenden erhielten die vorläufigen Leitlinienempfehlungen mit Leitlinien- bzw. Kapitelentwürfen, alle bereits erstellten Hintergrundtexte, und den Evidenzbericht. Unter Verwendung der Delphi-Technik wurde eine Online-Vorabstimmung durchgeführt. Diese Online-Vorabstimmung umfasste eine anonyme Einholung von Beiträgen mittels strukturierter Online-Fragebögen, in denen zu Empfehlungen unter Berücksichtigung möglicher Enthaltungen aufgrund von Interessenkonflikten abgestimmt werden konnte. Die Mandatstragenden hatten die folgenden Antwortmöglichkeiten:

- „stimme zu (*ohne* Interessenkonflikt)“,
- „stimme zu (*mit* Interessenkonflikt)“,
- „stimme nicht zu (*ohne* Interessenkonflikt)“,
- „stimme nicht zu (*mit* Interessenkonflikt)“,
- „Einhaltung“,
- „Einhaltung aufgrund eines Interessenkonfliktes“

Es bestand des Weiteren die Möglichkeit, Kommentare und Änderungswünsche zu hinterlegen. Anschließend wurden die Beiträge bzw. Änderungsvorschläge der Leitlinienmitglieder anonymisiert zusammengefasst und der entsprechenden Arbeitsgruppe zur Einsicht und bzw. zu Änderungen vorgelegt. Dieses Verfahren ermöglichte eine schrittweise Annäherung an einen Konsens und konnte umstrittene Aspekte vor den folgenden Konsensuskonferenzen identifizieren. Da >75% der Leitlinienmitglieder mit Stimmberechtigung an der Abstimmung teilnahmen, galt das Abstimmungsergebnis als gültig.

Online-Konsensuskonferenzen

Online strukturierte Konsensuskonferenzen unter der neutralen und unabhängigen Moderation von Dr. Nothacker (AWMF) fanden an folgenden Tagen statt:

- Am Montag, 24.03.2025, von 13:00 bis 18:00 Uhr
- Am Montag, 19.05.2025, von 13:00 bis 18:00 Uhr
- Am Montag, 23.06.2025, von 13:30 bis 18:30 Uhr
- Am Dienstag, 19.08.2025, von 13:00 bis 18:00 Uhr

Im Rahmen der Konsensuskonferenzen erfolgte die Konsentierung der Empfehlungen nach dem Verfahren der Amerikanischen National Institutes of Health (NIH-Verfahren). In den

Gefördert durch: GBA Innovationsausschuss

Konsensuskonferenzen wurden die Stellungnahmen und Empfehlungsvorschläge der themenspezifischen Arbeitsgruppen von den AG-LeiterInnen der gesamten Leitliniengruppe präsentiert. Im Anschluss wurden inhaltliche Nachfragen gestellt und begründete Änderungsvorschläge zur Abstimmung gebracht. Vorschläge zu Empfehlungen wurden unter Berücksichtigung möglicher Enthaltungen aufgrund von Interessenkonflikten abgestimmt. Die Mandatstragenden hatten die folgenden Antwortmöglichkeiten:

- „stimme zu (*ohne* Interessenkonflikt)“,
- „stimme zu (*mit* Interessenkonflikt)“,
- „stimme nicht zu (*ohne* Interessenkonflikt)“,
- „stimme nicht zu (*mit* Interessenkonflikt)“,
- „Einhaltung“,
- „Einhaltung aufgrund eines Interessenkonfliktes“

Es wurde ein Doppelabstimmungsverfahren angewendet, das eine Differenzierung der Stimmen von Mitgliedern mit moderaten Interessenkonflikten und ohne Interessenkonflikte ermöglichte. In der Auswertung wurden die Stimmen der Mitglieder mit moderaten Interessenkonflikten separat gezählt. Dieses Vorgehen stellte sicher, dass wissenschaftliche und klinische Expertise einbezogen blieb, während potenzielle Verzerrungen durch Interessenkonflikte vermieden wurden.

Lag die Zustimmung bei >75% der Mandatstragenden mit Stimmberechtigung (ohne Enthaltungen), wurde eine Empfehlung bzw. ein Statement als Konsens (>75%) bzw. starker Konsens (>95%) gewertet und verabschiedet. Lag die Zustimmung bei <75% der Delegierten mit Stimmberechtigung (ohne Enthaltungen), galt ein Statement bzw. eine Empfehlung nicht als konsentiert und wurde entsprechend dokumentiert. In diesem Fall wurde das Statement oder die Empfehlung zur Überarbeitung an die Arbeitsgruppe zurückgegeben und in der folgenden Sitzung erneut diskutiert und abgestimmt.

3.5 Empfehlungsgraduierung

Formulierung evidenzbasierter Empfehlungen

Nach dem AWMF-Regelwerk diente die Empfehlungsgraduierung der Darlegung der Einschätzung der Leitliniengruppe, inwieweit die erwünschten Konsequenzen einer Empfehlung gegenüber möglichen negativen Konsequenzen überwiegen (18). Die Empfehlungsgraduierung basierte grundlegend auf der Vertrauenswürdigkeit der identifizierten Evidenz (Evidenzqualität), und weiteres der Nutzen-Schaden-Abwägung, ethischen, sozialen, rechtlichen, wirtschaftlichen Erwägungen, der Sichtweise und Präferenzen der betroffenen Patientinnen und Patienten sowie der Einschätzung der Leitliniengruppe hinsichtlich der Anwendbarkeit und Umsetzbarkeit (**Abbildung 2**).

Gefördert durch: GBA Innovationsausschuss

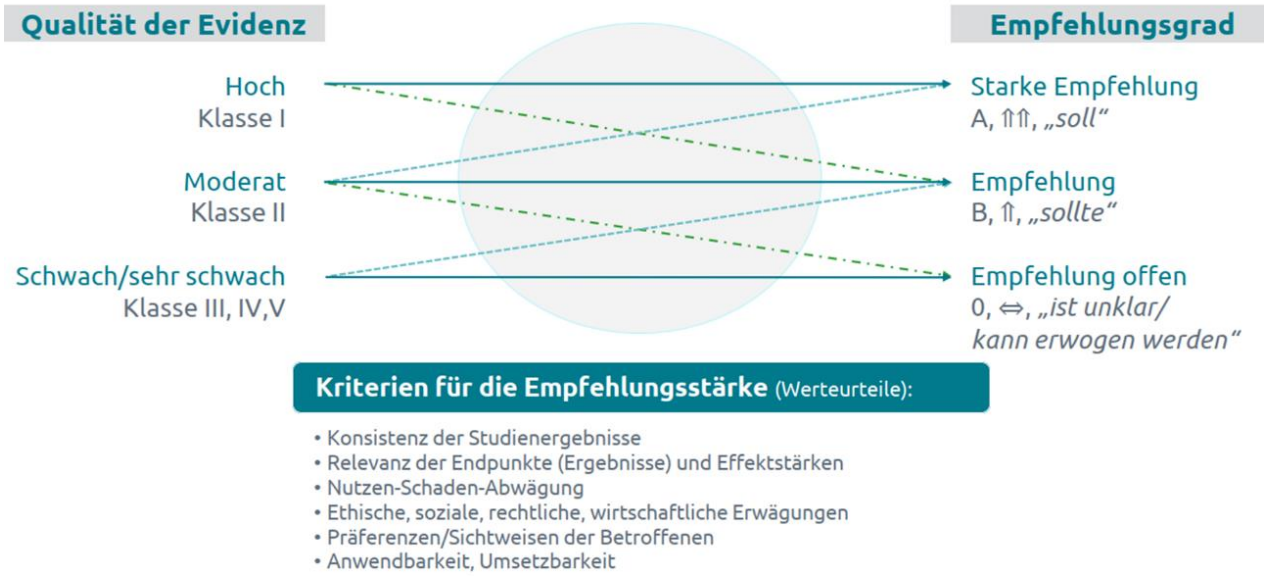


Abbildung 2: Von der Evidenz zur Empfehlung

Quelle: AWMF-Regelwerk Leitlinien, https://www.awmf.org/regelwerk/, Zugriff 20.03.2025

Die Formulierung der evidenzbasierten Empfehlungen erfolgte in den Arbeitsgruppen der jeweiligen Themenkomplexe. Die Diskussionen stellten stets den erwarteten Nutzen für Kinder und Jugendliche mit Hyperlipidämie in den Mittelpunkt. Der Empfehlungsgrad wurde in der Leitlinie zu jeder evidenzbasierten Empfehlung angegeben, die Begründung dafür wurde im Hintergrundtext gemäß AWMF Richtlinien (18) und GRADE-Ansatz (26) dokumentiert. Tabelle 4 stellt die verwendete Empfehlungsgraduierung dar.

Tabelle 3: Dreistufiges Schema zur Graduierung von Empfehlungen

Empfehlungsgrad	Beschreibung	Ausdrucksweise	Symbol (fakultativ)
A	Starke Empfehlung	Soll /Soll nicht	⇑⇑ / ⇓⇓
B	Schwache Empfehlung	Sollte /sollte nicht	⇑ / ⇓
0	Empfehlung offen	Kann erwogen/verzichtet werden	⇔

Zusammen mit jeder evidenzbasierten Empfehlung wird die entsprechende überprüfte Literatur, die die Empfehlung unterstützt und daraus die Empfehlung abgeleitet wurde, sowie deren bewertete Qualität angegeben. Es wird dennoch angemerkt, ob die Empfehlung neu, modifiziert, geprüft oder bestätigt ist.

Die Erstellung der Hintergrundtexte erfolgt nach dem folgenden Schema des AWMF-Regelwerks (18)

- Darlegung der Evidenzgrundlage (Effekte möglichst mit Zahlen und Konfidenzintervall)
- Begründung des Empfehlungsgrades mit Darlegung der Abwägung von Nutzen und Schaden der Intervention
- Gegebenenfalls weitere Gründe für den Empfehlungsgrad und/oder Wiedergabe wichtiger Diskussionspunkte

Gefördert durch: GBA Innovationsausschuss

- Gegebenenfalls Nennen von Personengruppen, auf die die Empfehlung nicht zutrifft/Alternativen
- Gegebenenfalls Angaben zur qualitativ guten Durchführung.
- Kein „versteckten“ Empfehlungen

Formulierung Expertenkonsensus-basierter Empfehlungen

Falls keine ausreichende wissenschaftliche Evidenz vorliegt oder eine methodische Unsicherheit besteht, können Empfehlungen auf Expertenkonsens formuliert werden, welche auf der klinischen Erfahrung und dem fachlichen Urteil der beteiligten Expertinnen und Experten basieren. In diesem Fall wird die Empfehlung als „Expertenkonsens“ bezeichnet. Da wissenschaftliche Evidenz durch systematische Evidenzsuche und -bewertung nicht verfügbar ist, werden Expertinnen und Experten eigene, aktuelle unterstützende Argumente bzw. Evidenz einbringen und die EK-Empfehlungen im Hintergrundtext begründen.

3.6 Feststellung der Konsensstärke

Die Abstimmungen sowohl durch Online-Vorabstimmung als auch in den Online-Konsensuskonferenzen erfolgten anonym. Die Ergebnisse der Abstimmung wurden in der Konsensuskonferenz bekannt gegeben. Die Zustimmungen der Delegierten ohne Interessenkonflikte wurden zur Bestimmung der Konsensstärke herangezogen. Zusätzlich wurden die Zustimmungen der Delegierten mit und ohne Interessenkonflikte dokumentiert. Enthaltungen wurden bei der Berechnung der Konsensstärke nicht berücksichtigt.

Die Klassifikation der Konsensstärke erfolgte nach AWMF-Regelwerk (18), wie folgt:

Tabelle 4: Feststellung der Konsensstärke

Klassifikation der Konsensusstärke	
Starker Konsens	> 95% der Stimmberechtigten
Konsens	>75-95% der Stimmberechtigten
Mehrheitliche Zustimmung	>50-75% der Stimmberechtigten
Keine mehrheitliche Zustimmung	<50% der Stimmberechtigten

Die Konsensstärke wurde zusammen mit Empfehlungsgrad und Evidenzqualität zu den jeweiligen Empfehlungen angegeben.

Im Einzelfall können Mitglieder ein Sondervotum abgeben, wenn sie einer Empfehlung oder einem Statement nicht zustimmen und dies begründet darlegen. Das Sondervotum ist bei der Leitlinienkoordination sowie beim Begutachter (AWMF) einzureichen. Darin sollen die Argumente ausführlich und nachvollziehbar dargestellt und mit fachlichen Einschätzungen sowie relevanten Literaturangaben belegt werden. Die Leitlinienkoordination und der Begutachter (AWMF) berücksichtigen das Sondervotum, geben den Mitgliedern eine Rückmeldung und nehmen die Argumente gegebenenfalls in die Leitlinie auf.

Gefördert durch: GBA Innovationsausschuss

3.7 Änderungen in der Methodik und Durchführung

Im Projektverlauf ergaben sich keine inhaltlichen Änderungen am Projektziel oder am methodischen Vorgehen.

Im Antrag zum Projekt HyperlipKid wurde ein breites Spektrum primär genetischer und sekundärer Hyperlipidämien als potenzieller Gegenstand der Leitlinienentwicklung benannt. Hierzu zählten neben der familiären Hypercholesterinämie (FH) unter anderem der familiäre Apolipoprotein-B-Defekt, polygene Formen der Hypercholesterinämie, die familiäre Hypertriglyzeridämie, die familiär kombinierte Hyperlipidämie, die familiäre Dysbetalipoproteinämie, die Hyperchylomikronämie bei Lipoproteinlipase- oder Apolipoprotein-C-II-Defizienz sowie die Phytosterinämie (Sitosterinämie). Ergänzend wurden sekundäre Hyperlipidämien im Kindes- und Jugendalter adressiert, die im Zusammenhang mit angeborenen oder erworbenen Grunderkrankungen auftreten können. Diese adressierten Erkrankungen dienten der inhaltlichen Rahmensetzung des Projekts.

Im Projektverlauf zeigte sich, dass HyperlipKid nicht lediglich eine Aktualisierung, sondern eine vollständige methodische Aufwertung der S2k-Leitlinie auf S3-Niveau verfolgte. Dies erforderte eine umfassende, systematische und evidenzbasierte Neubewertung sämtlicher relevanter Fragestellungen gemäß dem AWMF-Regelwerk, einschließlich erneuter Literaturrecherchen, strukturierter Evidenzbewertung sowie formaler und strukturierter Konsensfindung. In diesem Rahmen konnten nur solche Erkrankungen mit eigenständigen Empfehlungen hinterlegt werden, für die eine ausreichende Evidenzbasis oder eine konsensfähige Beurteilung im strukturierten Konsensverfahren vorlag. Vor diesem Hintergrund liegt der inhaltliche Schwerpunkt der Leitlinie auf Fettstoffwechselstörungen mit hoher Versorgungsrelevanz, nämlich auf der FH (heterozygote FH [HeFH] und biallelische FH [BiFH]) sowie auf multifaktorielle Dyslipidämie [MFD]). Diese inhaltliche Fokussierung ergab sich somit aus den methodischen Anforderungen an eine S3-Leitlinie im Rahmen des systematischen, evidenzbasierten Vorgehens und stellt jedoch keine Änderungen von den Projektzielen dar.

Ein besonderer Schwerpunkt und zugleich ein wesentlicher Faktor für den erhöhten Arbeitsaufwand waren der Themenbereich Screening zur frühen Identifikation der FH bei Kindern und Jugendlichen. Im Projektverlauf erwies sich der Themenbereich Screening als fachlich und methodisch besonders komplex. Die ursprünglich vorgesehene Bearbeitung der PICO-Frage 2 (Screening) musste daher erweitert werden, um unterschiedliche Screeningansätze angemessen abzubilden. Neben einem populationsweiten Screening zur frühen Identifikation der FH bei Kindern und Jugendlichen wurden zusätzlich Kaskaden- und selektive Screeningstrategien systematisch aufgearbeitet. Zur wissenschaftlichen Bewertung eines populationsweiten Screenings wurden darüber hinaus die 10 Kriterien nach Wilson und Jungner umfassend geprüft. Diese strukturierte Analyse der Voraussetzungen, Nutzen und Schaden, Umsetzbarkeit und Limitationen eines populationsweiten Screenings führte zu einem gegenüber der ursprünglichen Planung deutlich erhöhten Aufwand in der Evidenzrecherche und -aufbereitung. Aufgrund der hohen fachlichen Komplexität und der damit verbundenen Diskussionen zum Thema Screening waren mehrere zusätzliche Sitzungen der Arbeitsgruppe sowie eine zusätzliche Konsensuskonferenz erforderlich.

Darüber hinaus führte die Einreichung eines Sondervotums durch die DEGAM und den BVKJ zu einem weiteren erheblichen fachlichen und organisatorischen Mehraufwand. Dieser umfasste die inhaltliche Prüfung des Sondervotums und der darin dargelegten Argumente

Gefördert durch: GBA Innovationsausschuss

sowie die erforderliche Abstimmung und Koordination zwischen der Leitlinienkoordination, der AWMF, der DEGAM und dem BVKJ.

Aus organisatorischen Gründen wurde jedoch eine Anpassung im Konsensusprozess vorgenommen, nämlich, die ursprünglich geplanten Präsenz-Konsensuskonferenzen wurden in virtuelle Konsensuskonferenzen umgestellt. Gemäß Projektplan waren zwei Konsensuskonferenzen vorgesehen. Aufgrund der inhaltlichen Komplexität der zu konsentierenden Empfehlungen sowie der umfangreichen Hintergrundevidenz erwies sich die Durchführung zusätzlicher Konsensusrunden als erforderlich. Insgesamt wurden daher vier Online-Konsensuskonferenzen durchgeführt. Diese Anpassung hatte keine Auswirkungen auf den fachlichen Projektverlauf oder die Qualität der konsentierten Empfehlungen. Sie führte zu einem erhöhten Koordinations- und Abstimmungsaufwand und trug allerdings zu einer zeitlichen Verzögerung in der Endphase der Leitlinienarbeit bei.

Aus dem zusätzlichen Arbeitsaufwand in der Endphase des Projekts erfolgt die Erstellung der englischen Fassung der Leitlinien mit allen konsentierten Empfehlungen und zugehörigen Hintergrundtexte, einer Kurzfassung mit den zentralen Empfehlungen, sowie eine kompakte, auf zwei Seiten reduzierte Kitteltaschenversion erst nach der offiziellen Verabschiedung der Leitlinie und außerhalb des Förderzeitraums des Innovationsfonds.

Patientenleitlinien konnten aufgrund von Kapazitätsmangel im Rahmen des Förderprojekts nicht entwickelt werden.

4 Projektergebnisse

4.1 Ergebnisse der wissenschaftlichen Evidenzsynthese (PICO-Fragen)

Die wissenschaftlichen Projektergebnisse basieren auf der systematischen Bearbeitung von drei primären PICO-Fragen. Die systematischen Literaturrecherchen, Evidenzbewertungen und Ergebnissynthesen sind vollständig im Evidenzreport dokumentiert (**Anlage 3**).

PICO-Frage 1: Was sind die aktuellen Leitlinien für Screening, Diagnose und Behandlung von Lipidstoffwechselstörungen im Kindes- und Jugendalter?

Die SÜ zur Identifikation, Zusammenfassung und methodischen Bewertung aktueller internationaler Leitlinien zu Screening, Diagnostik und Behandlung von Lipidstoffwechselstörungen im Kindes- und Jugendalter wurde vollständig abgeschlossen. Die eingeschlossenen Leitlinien wurden mithilfe des AGREE-II-Instruments bewertet und analysiert. Die Ergebnisse dieser SÜ bildeten eine Grundlage für die inhaltliche und methodische Weiterentwicklung der S3-Leitlinie. Auf Basis der Evidenzsynthese wurde eine wissenschaftliche Arbeit mit dem Titel *„Current guidelines on screening, diagnosis and management of lipid disorders in children and adolescents: A systematic review“* in einer internationalen Zeitzschrift mir peer review System veröffentlicht (27).

PICO-Frage 2: Welchen Nutzen und/oder Nachteile oder Schäden haben ein populationsweites Screening oder ein selektives Screening auf familiäre Hypercholesterinämie oder multifaktorielle Dyslipidämie im Kindes- und Jugendalter im Vergleich zu keinem Screening?

Die SÜ zum Nutzen und zu möglichen Schäden eines populationsweiten oder selektiven Screenings auf Hypercholesterinämie im Kindes- und Jugendalter wurde abgeschlossen. Die

Gefördert durch: GBA Innovationsausschuss

Evidenzsynthese zeigte, dass für diese Fragestellung keine direkten patientenrelevanten Endpunkte aus randomisierten oder kontrollierten Studien vorliegen. Ergänzend wurde die Evidenzlage im Projektverlauf durch die Integration des im August 2024 veröffentlichten IQWiG-Rapid-Reports zum universellen Screening aktualisiert (**Anlage 3**). Die Ergebnisse der Evidenzsynthese wurden in der themenspezifischen Arbeitsgruppe Screening intensiv diskutiert. Die wissenschaftlichen Ergebnisse dieser Fragestellung, einschließlich Methodik und zentraler Kernergebnisse, wurden im Rahmen des ESPGHAN-Kongresses 2025 in Form eines e-Posters präsentiert.

PICO-Frage 3: Welchen Nutzen und Nachteile oder Schäden hat die Behandlung der familiären Hypercholesterinämie oder einer multifaktoriellen Dyslipidämie bei Kindern und Jugendlichen im Vergleich zu keiner Behandlung oder zur Regelversorgung?

Die Überprüfung der SÜ zum Nutzen und Schaden von Therapienmaßnahmen bei FH und MFD bei Kindern und Jugendlichen wurde abgeschlossen. Die identifizierten SÜ unterschiedliche Systeme zur Bewertung der Evidenzqualität verwendeten. Zur Sicherstellung einer konsistenten und methodisch hochwertigen Bewertung war daher eine eigenständige, endpunktbezogene Neubewertung der Evidenzqualität nach GRADE-Kriterien und gemäß AWMF-Regelwerk erforderlich. Diese Neubewertung wurde für alle patientenrelevanten Endpunkte durchgeführt und im Evidenzreport transparent dokumentiert (**Anlage 3**).

Die zentralen Ergebnisse dieser Evidenzsynthese wurden im Rahmen des ESPGHAN-Kongresses 2025 in Form eines e-Posters präsentiert. Darüber hinaus wurde ein wissenschaftliches Manuskript zur Behandlung von Hyperlipidämien im Kindes- und Jugendalter mit dem Titel "*Effectiveness and safety of treatment for heterozygous familial hypercholesterolaemia and multifactorial dyslipidaemia in children: an overview of systematic reviews*" erstellt und bei der internationalen Fachzeitschrift ***European Journal of Preventive Cardiology*** (mit peer review System) veröffentlicht (28).

4.2 Ergebnisse der Empfehlungen und Hintergrundtexte

Auf Grundlage der systematisch aufbereiteten Evidenz sowie der strukturierten Konsensfindung wurden im Projekt HyperlipKid insgesamt **26 Empfehlungen** sowie **ein evidenzbasiertes Statement** verabschiedet. Die Empfehlungen setzen sich aus 14 evidenzbasierten und 12 konsensbasierten Empfehlungen zusammen und decken die Themen Screening, Diagnostik sowie nicht-medikamentöse und medikamentöse Therapie ab.

Die Empfehlungen wurden in themenspezifischen Arbeitsgruppen formuliert, unter Berücksichtigung der Evidenzqualität, der Nutzen-Schaden-Abwägung sowie klinischer und versorgungsrelevanter Aspekte. Die endgültige Festlegung der Empfehlungsstärke erfolgte im Rahmen mehrerer strukturierter Konsensuskonferenzen unter neutraler Moderation.

Zu jeder Empfehlung wurden ausführliche Hintergrundtexte erstellt. Diese Hintergrundtexte fassen die zugrunde liegende Evidenz zusammen, erläutern die Bewertung der Evidenzqualität nach GRADE und dokumentieren die klinischen Überlegungen, die zur jeweiligen Empfehlungsformulierung geführt haben. Ergänzend wurden Kontextfragen und zusätzliche Evidenz aus nicht-systematischen Recherchen integriert, um die Anwendbarkeit der Empfehlungen im Versorgungsalltag zu unterstützen.

Die finalen Empfehlungen, Hintergrundtexte und methodischen Erläuterungen liegen vollständig in der Langfassung der S3-Leitlinie (**Anlage 1**) sowie im Leitlinienreport (**Anlage 2**) vor und bilden die zentrale Ergebnisgrundlage des Projekts HyperlipKid. Die Leitlinie und die

Gefördert durch: GBA Innovationsausschuss

dazugehörigen Dokumente des Projekts HyperlipKid ist im AWMF-Leitlinienregister unter der Registernummer 027-068 angemeldet und kann unter den folgenden gültigen Link heruntergeladen werden: https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/027-068

Alle Empfehlungen sowie deren Empfehlungsgrad und Konsensstärke wurden in der **Tabelle 5** dargestellt.

Tabelle 5: Alle Empfehlungen auf einen Blick

Empfehlungen		**Empfehlungsgrad[1]/ Konsensstärke[2]**
Diagnostisches Vorgehen		
1	**Empfehlung 3.4.1 (Expertenkonsens [EK]-Empfehlung):** Bei Verdacht auf eine Hyperlipidämie im Kindes- und Jugendalter sollte zur diagnostischen Einschätzung eine Nüchternblutentnahme mit Bestimmung von Gesamtcholesterin, LDL-C, HDL-C, Triglyzeriden und Lp(a) durchgeführt werden. Erhöhte Werte sollten nach 3-4 Wochen kontrolliert werden.	Empfehlungsgrad: Expertenkonsens (EK)-Empfehlung Konsensstärke: Konsens (94%)
Strategien zur frühen Identifikation von familiärer Hypercholesterinämie (FH)		
2	**Empfehlung 3.5.1 (evidenzbasiert, Leitlinienadaptation):** Ein Kaskadenscreening mit Lipidbestimmung und DNA-Testung soll durchgeführt werden, um bei biologischen Verwandten ersten und zweiten Grades sowie, wenn möglich, auch dritten Grades von Betroffenen mit genetisch bestätigter FH das Vorliegen einer FH zu identifizieren. **Evidenzgrundlage:** NICE Leitlinien zur Identifikation und Management von FH 2019 (29, 30) sowie (31-44)	Empfehlungsgrad: A ⇑⇑ (starke Empfehlung) Evidenzqualität: sehr niedrig - moderat Konsensstärke: Starker Konsens (100%)
3	**Empfehlung 3.5.2 (EK-Empfehlung):** Für Kinder und Jugendliche sollte das Angebot eines selektiven FH-Screenings (LDL-C-Bestimmung und ggfs. DNA-Testung) gemacht werden, wenn eine positive Familienanamnese für eine frühzeitige koronare Herzerkrankung vor dem Alter von 55 Jahren (Männer) bzw. 60 Jahren (Frauen) vorliegt.	Empfehlungsgrad: EK-Empfehlung Konsensstärke: Starker Konsens (100%)
4	**Empfehlung 3.5.3.1 (Evidenzbasiertes Statement):** Die vorliegende direkte Evidenz ist unzureichend, um Nutzen und Schaden eines populationsweiten Screenings bei Kindern und Jugendlichen auf FH zu bewerten. Die Auswirkungen einer populationsweiten Screeningkette bei Kindern auf kardiovaskuläre Ereignisse sind nicht evaluiert worden, da solche erst mit einer Latenz von einigen Jahrzehnten auftreten. Für einzelne Screeningbestandteile liegt jedoch indirekte Evidenz vor. **Evidenzgrundlage:** (45-50)	Evidenzbasiertes Statement; Keine direkte Evidenz verfügbar Konsensstärke: Konsens (94%)
5	**Empfehlung 3.5.3.2 (EK-Empfehlung):** Kindern im Alter von 5-11 Jahren sollte populationsweit ein Screening auf FH angeboten werden. Als Indextest sollte eine Messung von LDL-C vorgenommen werden. Liegt die LDL-C-Konzentration über dem gewählten	Empfehlungsgrad: EK-Empfehlung Konsensstärke: Konsens (93%) Empfehlungsgrad: EK-Empfehlung

Gefördert durch: GBA Innovationsausschuss

Empfehlungen		Empfehlungsgrad[1]/ Konsensstärke[2]
	Grenzwert, sollte zur Diagnosesicherung einer FH eine genetische Analyse erfolgen. Um die wissenschaftliche Grundlage für ein populationsweites FH-Screening bei Kindern und Jugendlichen zu verbessern, sollten Studien durchgeführt werden, die Machbarkeit, Sensitivität und Spezifität, mittelfristige Therapieadhärenz und Therapieeffekte, sowie Kosten-Nutzen-Verhältnis eines populationsweiten FH-Screenings im Vergleich zu alternativen Strategien evaluieren. Es sollte in Studien evaluiert werden, wie Kinder mit deutlich erhöhten LDL-C-Werten, aber ohne genetische Diagnose, behandelt werden sollten (im MFD-Kapitel).	Konsensstärke: Starker Konsens (100%) Empfehlungsgrad: EK-Empfehlung Konsensstärke: Starker Konsens (100%)
	Sondervotum der DEGAM und des BVKJ 3.5.3.3 Die DEGAM und der BVKJ sehen bei mangelnder bzw. nicht vorhandener Evidenz und in Übereinstimmung mit den Aussagen des IQWIG-Gutachtens und der USPSTF eine „Sollte-nicht“ – Empfehlung für ein populationsweites Screening auf FH im Kindesalter: *„Ein universelles, populationsweites Screening auf FH sollte Kindern im Alter von 5-11 Jahren nicht angeboten werden.“* Aufgrund des adressierten Forschungsbedarfs sollte ein solches Screening -wenn überhaupt- nur mit entsprechender Evaluation zum Beispiel im Rahmen einer cluster-randomisierten Studie durchgeführt werden.	
	Sondervotum des DGKJ-Vorstandes 3.5.3.4 Der DGKJ-Vorstand spricht sich gegen die Durchführung eines populationsweiten Screenings auf eine FH bei Kindern aus. Die Empfehlung des DGKJ-Vorstandes lautet: *„Ein populationsweites Screening auf FH sollte Kindern im Alter von 5-11 Jahren derzeit nicht angeboten werden.“*	
Nicht-medikamentöse Maßnahmen		
6	**Empfehlung 4.1.1 (evidenzbasiert):** Kindern und Jugendlichen mit familiärer Hypercholesterinämie (FH) sollte eine Gesundheitsverhaltens- und Lebensstilberatung angeboten werden, die eine ausgewogene, gesundheitsförderliche Ernährung, regelmäßige körperliche Aktivität, eine Begrenzung sitzender Tätigkeiten sowie Nichtrauchen adressiert. **Evidenzgrundlage:** (48, 51)	Empfehlungsgrad: B ⇑ (Empfehlung) Evidenzqualität: sehr niedrig Konsensstärke: Konsens (89%)
7	**Empfehlung 4.1.2 (evidenzbasiert):** Kindern und Jugendlichen mit multifaktorieller Dyslipidämie (MFD, alle Formen) sollte eine Gesundheitsverhaltens- und Lebensstilberatung angeboten werden, die eine ausgewogene, gesundheitsförderliche Ernährung, regelmäßige körperliche	Empfehlungsgrad: B ⇑ (Empfehlung) Evidenzqualität: Niedrig - moderat Konsensstärke:

Gefördert durch: GBA Innovationsausschuss

Empfehlungen		Empfehlungsgrad[1]/ Konsensstärke[2]
	Aktivität, eine Begrenzung sitzender Tätigkeiten sowie Nichtrauchen adressiert. **Evidenzgrundlage:** (48, 52-54)	Starker Konsens (100%)
8	**Empfehlung 4.2.1.1 (EK-Empfehlung):** Bei Hypercholesterinämie sollte die Zufuhr von langkettigen gesättigten Fettsäuren begrenzt (<10% der Energie) und durch ungesättigte Fettsäuren in der Nahrung ersetzt werden.	Empfehlungsgrad: EK-Empfehlung Konsensstärke: Konsens (94%)
9	**Empfehlung 4.2.1.2 (EK-Empfehlung):** Bei Hypertriglyzeridämie (nach Ausschluss eines familiären Chylomikronämie Syndroms) sollte die Zufuhr von Mono- und Disacchariden und raffinierter Stärke begrenzt werden.	Empfehlungsgrad: EK-Empfehlung Konsensstärke: Starker Konsens (100%)
10	**Empfehlung 4.2.2.1 (EK-Empfehlung):** Kinder und Jugendliche mit einer familiären Hypercholesterinämie (FH) bzw. einer multifaktoriellen Dyslipidämie (MFD, alle Formen) sollten entsprechend der generellen Bewegungsempfehlungen täglich 60 bis 90 Minuten bei moderater Intensität körperlich aktiv sein und mindestens 3-mal wöchentlich muskel- bzw. knochenstärkende Aktivitäten durchführen.	Empfehlungsgrad: EK-Empfehlung Konsensstärke: Starker Konsens (100%)
11	**Empfehlung 4.2.2.2 (EK-Empfehlung):** Bei Kindern und Jugendlichen mit familiärer Hypercholesterinämie (FH) oder multifaktorieller Dyslipidämie (MFD, alle Formen) sollte entsprechend allgemeiner Empfehlungen die tägliche Sitzzeit, insbesondere die Nutzung audiovisueller Medien in der Freizeit, begrenzt werden.	Empfehlungsgrad: EK-Empfehlung Konsensstärke: Konsens (94%)
12	**Empfehlung 4.3.1 (evidenzbasierte Empfehlung):** Die Evidenz für oder gegen den regelmäßigen Verzehr von Produkten mit Pflanzensterinen bei Kindern und Jugendlichen mit familiärer Hypercholesterinämie (FH) ist widersprüchlich, und die Einnahme sollte nicht empfohlen werden. **Evidenzgrundlage:** (48, 55-57)	Empfehlungsgrad: B ⇑ (Empfehlung) Evidenzqualität: sehr niedrig Konsensstärke: Konsens (89%)
13	**Empfehlung 4.3.2 (evidenzbasiert):** Bei Kindern und Jugendlichen mit familiärer Hypercholesterinämie (FH) sollte eine Einnahme von Supplementen mit der langkettigen Omega-3 Fettsäure Docosahexaensäure (DHA) nicht empfohlen werden. **Evidenzgrundlage:** (48, 58)	Empfehlungsgrad: B ⇑ (Empfehlung) Evidenzqualität: sehr niedrig Konsensstärke: Starker Konsens (100%)
14	**Empfehlung 4.3.3 (evidenzbasiert):** Bei Kindern und Jugendlichen mit multifaktorieller Dyslipidämie (MFD, alle Formen) sollte eine Einnahme von Supplementen mit Omega-3-Fettsäuren nicht empfohlen werden. **Evidenzgrundlage:** (48, 59, 60)	Empfehlungsgrad: B ⇑ (Empfehlung) Evidenzqualität: sehr niedrig Konsensstärke: Starker Konsens (100%)

Gefördert durch: GBA Innovationsausschuss

Empfehlungen		Empfehlungsgrad[1]/ Konsensstärke[2]
15	**Empfehlung 4.3.4 (evidenzbasiert):** Kindern und Jugendlichen mit familiärer Hypercholesterinämie (FH) oder multifaktorieller Dyslipidämie (MFD, alle Formen) sollte eine regelmäßige Einnahme von Nahrungsergänzungsmitteln mit mehrfach ungesättigten Fettsäuren (PUFA), Ballaststoffen oder Probiotika nicht empfohlen werden. **Evidenzgrundlage:** (48, 61-67)	Empfehlungsgrad: B ⇑ (Empfehlung) Evidenzqualität: sehr niedrig Konsensstärke: Starker Konsens (100%)
Medikamentöse Maßnahmen		
16	**Empfehlung 5.1.1.1 (evidenzbasiert):** Für Kinder mit einer HeFH im Alter von 6-10 Jahren oder älter sollte nach Ausschöpfung der Maßnahmen für einen gesunden Lebensstil empfohlen werden, mit einer medikamentösen Lipidsenkung zu beginnen. **Evidenzgrundlage:** (16, 68)	Empfehlungsgrad: B ⇑ (Empfehlung) Evidenzqualität: sehr niedrig Konsensstärke: Starker Konsens (100%)
17	**Empfehlung 5.1.1.2 (EK-Empfehlung):** Wenn der LDL-C-Ausgangswert sehr hoch ist oder andere Risikofaktoren wie z.B. eine familiäre Belastung mit vorzeitigen kardiovaskulären Ereignissen und/oder ein erhöhtes Lp(a) vorliegen, kann ein früherer Therapiebeginn (als 6-10 Jahre) und/oder ein tieferer Zielwert erwogen werden. Diese Patienten sollten in einer spezialisierten pädiatrischen Lipidambulanz vorgestellt werden. Es sollte ein LDL-C-Zielwert <3,5 mmol/L (<135 mg/dL) angestrebt werden.	Empfehlungsgrad: EK-Empfehlung Konsensstärke: Starker Konsens (100%) Empfehlungsgrad: EK-Empfehlung Konsensstärke: Konsens (89%)
18	**Empfehlung 5.1.2.1 (evidenzbasiert):** Bei Kindern und Jugendlichen mit HeFH und Indikation zur medikamentösen Therapie sollen Statine als Therapie der ersten Wahl verwendet werden. **Evidenzgrundlage:** (69-78)	Empfehlungsgrad: A ⇑⇑ (starke Empfehlung) Evidenzqualität: niedrig - moderat Konsensstärke: Starker Konsens (100%)
19	**Empfehlung 5.1.2.2 (EK-Empfehlung):** Da Statine über Zytochrome metabolisiert werden, sollte eine mögliche Interaktion mit anderen verordneten Medikamenten bzw. Nahrungsmitteln überprüft werden. Zur Detektion möglicher Nebenwirkungen sollte eine Kontrolle von CK, AST und ALT ca. 6 Wochen nach Therapiebeginn bzw. nach jeder Dosissteigerung und/oder bei klinischen Anzeichen von Nebenwirkungen durchgeführt werden. Bei Verdacht auf Nebenwirkungen, einem Anstieg der Transaminasen auf >3x	Empfehlungsgrad: EK-Empfehlung Konsensstärke: Starker Konsens (100%) Empfehlungsgrad: EK-Empfehlung Konsensstärke: Starker Konsens (100%)

Gefördert durch: GBA Innovationsausschuss

	Empfehlungen	Empfehlungsgrad[1]/ Konsensstärke[2]
	oberer Normwert und/oder der CK auf >10x oberer Normwert sollte die Statindosis reduziert oder die Behandlung abgesetzt und ggf. die Substanz gewechselt werden. Aufgrund von Hinweisen auf eine mögliche Feto-/Embryotoxizität sollte unter Statintherapie bei sexuell aktiven Mädchen eine konsequente Antikonzeption erfolgen. Bei bereits eingetretener Schwangerschaft sollte die weitere Therapiestrategie mit einer spezialisierten pädiatrischen Lipidambulanz diskutiert werden.	Empfehlungsgrad: EK-Empfehlung Konsensstärke: Konsens (90%)
20	**Empfehlung 5.1.3.1 (evidenzbasiert):** Bei Kindern und Jugendlichen mit HeFH und Indikation zur medikamentösen Therapie sollte, wenn Statine keine Therapieoption sind, eine Monotherapie mit Ezetimib als Therapie der zweiten Wahl durchgeführt werden. **Evidenzgrundlage:** (48, 79) (*https://www.g-ba.de/downloads/83-691-1010/AM-RL-III-Verordnungseinschraenkungen_2025-05-09.pdf*)	Empfehlungsgrad: B ⇑ (Empfehlung) Evidenzqualität: niedrig - moderat Konsensstärke: Starker Konsens (100%)
21	**Empfehlung 5.1.3.2 (evidenzbasiert):** Bei Kindern und Jugendlichen mit HeFH und Indikation zur medikamentösen Therapie sollte bei unzureichendem Therapieerfolg unter Monotherapie mit Statinen eine Kombinationstherapie mit Ezetimib erfolgen. **Evidenzgrundlage:** (48, 80)	Empfehlungsgrad: B ⇑ (Empfehlung) Evidenzqualität: sehr niedrig - niedrig Konsensstärke: Konsens (90%)
22	**Empfehlung 5.1.4 (evidenzbasiert):** Bei Kindern und Jugendlichen mit HeFH und Indikation zur medikamentösen Therapie sollte eine Behandlung mit PCSK9-Hemmern durchgeführt werden, wenn andere Therapieoptionen keine ausreichende Wirksamkeit gezeigt haben oder nicht vertragen wurden. Die Indikationsstellung für eine Behandlung mit PCSK9-Hemmern sollte durch eine spezialisierte pädiatrische Lipidambulanz erfolgen. Eine Therapiekontrolle sollte nach ca. 3 Monaten durchgeführt werden. **Evidenzgrundlage:** (48, 81, 82) (*https://www.g-ba.de/downloads/83-691-1010/AM-RL-III-Verordnungseinschraenkungen_2025-05-09.pdf*)	Empfehlungsgrad: B ⇑ (Empfehlung) Evidenzqualität: niedrig - moderat Konsensstärke: Starker Konsens (100%)
23	**Empfehlung 5.1.5 (evidenzbasiert):** Bei Kindern und Jugendlichen mit HeFH sollte auf eine Behandlung mit Gallensäurebindern verzichtet werden. **Evidenzgrundlage:** (48, 83-85)	Empfehlungsgrad: B ⇑ (Empfehlung) Evidenzqualität: niedrig Konsensstärke: Starker Konsens (100%)
24	**Empfehlung 5.1.6 (evidenzbasiert):**	Empfehlungsgrad:

Gefördert durch: GBA Innovationsausschuss

	Empfehlungen	Empfehlungsgrad[1]/ Konsensstärke[2]
	Bei Kindern und Jugendlichen mit HeFH sollte auf eine Behandlung mit Fibraten verzichtet werden. **Evidenzgrundlage:** (48, 86)	B ⇑ (Empfehlung) Evidenzqualität: sehr niedrig Konsensstärke: Konsens (88%)
25	**Empfehlung 5.1.7 (EK-Empfehlung):** Bei Kindern und Jugendlichen mit HeFH soll auf eine Behandlung mit Niacin verzichtet werden.	Empfehlungsgrad: EK-Empfehlung Konsensstärke: Starker Konsens (100%)
26	**Empfehlung 5.2 (EK- Empfehlung):** Bei Kindern und Jugendlichen mit BiFH oder LDL-C min. 2x > 10,3 mmol/L (400 mg/dL) soll zusätzlich zu den Maßnahmen für einen gesunden Lebensstil umgehend eine Behandlung eingeleitet werden. Diese Behandlung sollte nach folgendem Eskalationsschema bis zum Erreichen des Zielwertes LDL-C < 3,0 mmol/L (< 115 mg/dL) durchgeführt werden (siehe Flussdiagramm): 1. Kombinationstherapie: hochwirksames Statin + Ezetimib 2. PCSK9-Hemmer: Therapieversuch von 8 Wochen, weiterführen bei LDL-C Reduktion > 15%, sonst absetzen 3. ANGPTL3-Inhibitoren 4. Lipoproteinapherese Patienten mit einer BiFH sollten in einem spezialisierten pädiatrischen Lipidzentrum betreut werden. **Begründete Literatur:** (87)	Empfehlungsgrad: EK-Empfehlung Konsensstärke: Starker Konsens (100%)
27	**Empfehlung 5.3 (EK-Empfehlung):** Bei Kindern und Jugendlichen mit MFD kann nach Ausschöpfung der Maßnahmen für einen gesunden Lebensstil und Behandlung von sekundären Lipidstörungen bei persistierender Erhöhung von LDL-C > 4,1 mmol/L (> 160 mg/dL) mit oder ohne begleitender Hypertriglyzeridämie eine medikamentöse Behandlung mit Statinen und/oder Ezetimib analog zu den Empfehlungen zur Behandlung der HeFH (siehe oben) erwogen werden. Zielwert ist ein LDL-C < 3,5 mmol/L (< 135 mg/dL). Bei ausgeprägter Hypertriglyzeridämie (z.B. > 6,78 mmol/L [600 mg/dL]) kann eine Behandlung mit Fibraten erwogen werden.	Empfehlungsgrad: EK-Empfehlung Konsensstärke: Konsens (88%) Empfehlungsgrad: EK-Empfehlung Konsensstärke: Starker Konsens (100%)

1) Empfehlungsgrad: Empfehlungsgrad A = starke Empfehlung, Empfehlungsgrad B = Empfehlung, Empfehlungsgrad 0 = offene Empfehlung.

Nach dem AWMF-Regelwerk (18) diente die Empfehlungsgraduierung der Darlegung der Einschätzung der Leitliniengruppe, inwieweit die erwünschten Konsequenzen einer Empfehlung gegenüber möglichen negativen Konsequenzen überwiegen. Die Graduierung der Empfehlungen basiert auf der Vertrauenswürdigkeit der identifizierten Evidenz (Evidenzqualität), die im Rahmen einer

Gefördert durch: GBA Innovationsausschuss

systematischen Evidenzsuche und -bewertung ermittelt wurde, sowie auf einer strukturierten Nutzen-Schaden-Abwägung. Darüber hinaus wurden ethische, soziale, rechtliche und wirtschaftliche Aspekte, die Werte und Präferenzen der betroffenen Patientinnen und Patienten sowie die Einschätzung der Leitliniengruppe zur Anwendbarkeit und Umsetzbarkeit der Empfehlungen berücksichtigt (18).
Falls keine ausreichende wissenschaftliche Evidenz vorliegt oder eine methodische Unsicherheit besteht, können Empfehlungen auf Expertenkonsens formuliert werden, welche auf der klinischen Erfahrung und dem fachlichen Urteil der beteiligten Expertinnen und Experten basieren. In diesem Fall wird die Empfehlung als „Expertenkonsens" bezeichnet. Da wissenschaftliche Evidenz durch systematische Evidenzsuche und -bewertung nicht verfügbar ist, werden Expertinnen und Experten eigene, aktuelle unterstützende Argumente bzw. Evidenz einbringen und die EK-Empfehlungen im Hintergrundtext begründen.
2) Konsensstärke: starker Konsens mit >95% der Stimmberechtigten, Konsens mit >75-95% der Stimmberechtigten
Die Abstimmungen sowohl durch Online-Vorabstimmung als auch in den Online-Konsensuskonferenzen erfolgten anonym. Die Ergebnisse der Abstimmung wurden in der Konsensuskonferenz bekannt gegeben. Die Zustimmungen der Delegierten ohne Interessenkonflikte wurden zur Bestimmung der Konsensstärke herangezogen. Zusätzlich wurden die Zustimmungen der Delegierten mit und ohne Interessenkonflikte dokumentiert. Enthaltungen wurden bei der Berechnung der Konsensstärke nicht berücksichtigt.

5 Diskussion der Projektergebnisse

Die Projektergebnisse bestätigen, dass die zentrale Hypothese der methodischen Aufwertung und Aktualisierung der Leitlinie *Hyperlip-Kid* auf das S3-Niveau erfolgreich umgesetzt wurde, indem die strikten Vorgaben des AWMF-Regelwerks und der AGREE II Domäne „***Genauigkeit der Leitlinienentwicklung***" eingehalten wurden. Insgesamt zeigen die Projektergebnisse von HyperlipKid eine hohe methodische Qualität, Transparenz und Nachvollziehbarkeit der Leitlinienentwicklung.

Im Hinblick auf **Geltungsbereich und Zweck (AGREE II, Domäne 1)** sind Zielsetzung, klinische Fragestellungen und Zielpopulation der Leitlinie HyperlipKid klar, konsistent und eindeutig definiert. Die Leitlinie adressiert Prävention, Diagnostik, Screening und Therapie von Hyperlipidämien bei Kindern und Jugendlichen und differenziert systematisch zwischen familiärer Hypercholesterinämie und multifaktoriellen Dyslipidämien. Die übergeordneten Ziele bestehen darin, eine evidenzbasierte Grundlage für Versorgungsentscheidungen bereitzustellen, langfristige kardiovaskuläre Risiken frühzeitig zu reduzieren und die Versorgung zu strukturieren und zu standardisieren. Die gesundheitlichen Fragestellungen werden methodisch stringent über PICO-Fragen abgebildet und beziehen sich auf patientenrelevante Endpunkte sowie auf Surrogatendpunkte, sofern klinische Endpunkte nicht verfügbar sind. Die Zielpopulation ist präzise beschrieben und relevante Subgruppen sind klar abgegrenzt. Damit erfüllt die Leitlinie die Anforderungen des AGREE-II-Instruments und des AWMF-Regelwerks zur klaren Beschreibung von Ziel und Anwendungsbereich vollständig.

Bezogen auf die **Beteiligung von Interessengruppen (AGREE II, Domäne 2)** zeigen die Projektergebnisse, dass durch die Einbindung von Mandatstragenden aus 20 Fachgesellschaften und Organisationen ein breites interdisziplinäres Spektrum abgebildet

Gefördert durch: GBA Innovationsausschuss

wurde, was die Akzeptanz der Leitlinie erhöhte, und die strukturierte Konsensfindung unterstützte. Die relevanten professionellen Leitlinienanwender sind klar benannt und adressiert, insbesondere Kinder- und Jugendärztinnen und -ärzte, Allgemeinärztinnen und -ärzte sowie weitere Ärztinnen und Ärzte, welche Kinder und Jugendliche mit Hyperlipidämie bzw. Verdacht auf Hyperlipidämie betreuen. Darüber hinaus wurde die Patientenperspektive sowohl indirekt über Evidenz zu Werten, Präferenzen und Versorgungsrealität in der Literatur als auch direkt durch formale Patientenbeteiligung berücksichtigt. An der Aktualisierung 2025 nahmen Frau Kerstin Dietz (CholCo e.V.) und Frau Anna Andrea Böhm (FHchol Austria) als stimmberechtigte Patientenvertreterinnen an allen Konsensuskonferenzen teil. Ihre Perspektiven, insbesondere zu verständlicher Sprache, klaren Zielwerten und praxisnaher Darstellung von Lebensstilfaktoren, wurden ausdrücklich ausgesprochen und in der Formulierung der Empfehlungen berücksichtigt. Damit erfüllt die Leitlinie die Anforderungen von AGREE II und des AWMF-Regelwerks zur Beteiligung relevanter Interessengruppen.

Die größte Stärke des Projekts *Hyperlip-Kid* liegt in der **Genauigkeit der Leitlinienentwicklung (AGREE II, Domäne 3)**. Für alle Primär-PICO-Fragen wurden systematische Literaturrecherchen mit klar vordefinierten und transparent dargestellten Ein- und Ausschlusskriterien durchgeführt und nachvollziehbar dokumentiert. Die Auswahl der Literatur sowie die endpunktbezogene Bewertung der Evidenz nach dem GRADE-Ansatz erfolgten in voller methodischer Transparenz. Ergänzend wurde eine strukturierte Konsensfindung unter neutraler Moderation durch die AWMF durchgeführt, wodurch klar begründete Empfehlungen entwickelt und konsentiert werden konnten. Jede Empfehlung ist mit Empfehlungsgrad, Evidenzgrad, Konsensstärke und Begründung hinterlegt, wobei ihre Nutzen-Schaden-Abwägungen im Rahmen der Konsensuskonferenzen im Plenum der beteiligten Fachgesellschaften und Organisationen ausführlich diskutiert wurden. Es zeigte sich, dass für einzelne zentrale Versorgungsfragen, insbesondere zum populationsweiten Screening auf FH, aufgrund einer eingeschränkten Evidenzlage zu patientenrelevanten Langzeitendpunkten keine direkte evidenzbasierte Nutzen-Schaden-Bewertung möglich war. Diese Limitation wurde methodisch adäquat adressiert, indem Evidenzlücken transparent benannt, Konsensempfehlungen klar von evidenzbasierten Empfehlungen abgegrenzt und ein konkreter Forschungsbedarf formuliert wurden. Darüber hinaus erfolgten die methodische Begleitung und die abschließende Begutachtung durch die AWMF vollständig.

Hinsichtlich der **Klarheit der Darstellung (AGREE II, Domäne 4)** zeigen die Projektergebnisse eine hohe Qualität. Die Empfehlungen wurde klar, präzise und eindeutig formuliert sowie konsistent mit Empfehlungsgrad, Evidenzgrad, und Konsensstatus gekennzeichnet. Evidenzbasierte Empfehlungen, evidenzbasierte Statements und Expertenkonsens-Empfehlungen sind eindeutig voneinander abgegrenzt und transparent ausgewiesen. Darüber hinaus wurden Algorithmen zur Behandlung der HeFH, BiFH, und der MFD graphisch dargestellt. Die strukturierte Darstellung der Leitlinie erleichtert die Identifikation zentraler Aussagen und unterstützt die praktische Nutzung im klinischen Alltag. Alternative Handlungsoptionen, insbesondere im Bereich des Screenings, wurden differenziert dargestellt und nachvollziehbar begründet. Abweichende Voten der DEGAM und BVKJ zum populationsweiten Screening wurden klar gekennzeichnet, wodurch die Transparenz des Leitlinienentwicklungsprozesses zusätzlich gestärkt wurde. Damit erfüllt die Leitlinie die Anforderungen des AGREE-II-Instruments sowie die Vorgaben des AWMF-Regelwerks zur Verständlichkeit, Übersichtlichkeit und Nutzerfreundlichkeit in vollem Umfang.

Gefördert durch: GBA Innovationsausschuss

Die **Anwendbarkeit der Leitlinie (AGREE II, Domäne 5)** stellte einen zentralen Diskussionspunkt im Rahmen der Leitlinienentwicklung dar. Förderliche und hinderliche Faktoren der Implementierung wurden systematisch und transparent adressiert und in den Arbeitsgruppensitzungen sowie den Konsensuskonferenzen intensiv diskutiert. Als wesentliche Barrieren, insbesondere für ein populationsweites Screening auf familiäre Hypercholesterinämie bei Kindern und Jugendlichen, wurden die fehlende GKV-Finanzierung für Screening- und genetische Testungen, regionale Versorgungsengpässe bei spezialisierten pädiatrischen Lipidambulanzen sowie begrenzte zeitliche und personelle Ressourcen in der Primärversorgung benannt. Kosten- und Ressourcenaspekte wurden vor allem im Zusammenhang mit Screeningstrategien differenziert thematisiert. Gleichzeitig wurden förderliche Faktoren wie vorhandene diagnostische und therapeutische Strukturen sowie die potenzielle Integration von Screeningansätzen in bestehende Vorsorgeuntersuchungen diskutiert. Positiv hervorzuheben war, dass Qualitätsindikatoren und Evaluationsansätze vorgeschlagen wurden, die eine zukünftige Bewertung der Prozess- und Ergebnisqualität ermöglichen können.

Im Bereich der **redaktionellen Unabhängigkeit (AGREE II, Domäne 6)** bestätigen die Projektergebnisse eine hohe Glaubwürdigkeit der Leitlinie. Die Finanzierung durch den Innovationsfonds des GBA erfolgte ohne Einfluss auf Inhalte und Empfehlungen der Leitlinie sowie den kompletten Prozess zur Leitlinienentwicklung. Interessenerklärungen aller beteiligten Personen wurden systematisch erhoben, bewertet und gemäß den Vorgaben des AWMF-Regelwerks mit klar definierten Konsequenzen im Konsensprozess berücksichtigt. Die differenzierte Einstufung von Interessenkonflikten sowie die konsequente Umsetzung entsprechender Maßnahmen trugen wesentlich zur Wahrung der Unabhängigkeit und Transparenz des Leitlinienentwicklungsprozesses bei. Damit erfüllt die Leitlinie die Anforderungen der AGREE-II-Kriterien zur redaktionellen Unabhängigkeit und zum Umgang mit Interessenkonflikten vollständig.

6 Verwendung der Ergebnisse nach Ende der Förderung

Nach Abschluss der Förderung werden die Langfassung der S3-Leitlinie HyperlipKid sowie die zugehörigen Evidenz- und Leitlinienberichte nach Überprüfung und Freigabe durch die AWMF freizugänglich veröffentlicht und allen Interessierten zum Download bereitgestellt. Damit liegen die im Projekt erarbeiteten Ergebnisse dauerhaft in einer nach AWMF-Regelwerk geprüften und qualitätsgesicherten Form vor und können unmittelbar in der Versorgung eingesetzt werden. Durch die Beteiligung von Mandatstragenden aus 20 Fachgesellschaften sowie die Zusammenarbeit mit Fachgesellschaften aus Deutschland, Österreich und der Schweiz wurde eine Grundlage geschaffen, die auf den gesamten deutschsprachigen Raum übertragbar ist.

Zur Nutzung der Ergebnisse über den Förderzeitraum hinaus wurde eine gestufte Verbreitungsstrategie vorgesehen. Neben der Veröffentlichung der Langfassung sollen eine Kurzfassung mit den zentralen Empfehlungen in einer Fachzeitschrift sowie ergänzende praxisnahe Formate, darunter eine kompakte praktische Fassung, erarbeitet werden. Darüber hinaus wird eine englische Fassung zur Einreichung bei einer internationalen Fachzeitschrift angestrebt; deren Umsetzung ist außerhalb des Förderzeitraums geplant. Die Dissemination soll zusätzlich über die Kommunikationskanäle der beteiligten Organisationen, Leitlinien-Podcasts sowie eine Ankündigung im Deutschen Ärzteblatt unterstützt werden.

Gefördert durch: GBA Innovationsausschuss

Patientenleitlinien konnten aufgrund des begrenzten Förderzeitraums nicht erstellt werden. Eine geplante digitale Verbreitung über die Leitlinien-App der Stiftung Kindergesundheit und der Europäischen Akademie für Pädiatrie konnte zwar im Förderzeitraum des Innovationsfonds nicht realisiert werden, die Umsetzung dieses Vorhabens könnte jedoch, abhängig von den verfügbaren Kapazitäten der Stiftung Kindergesundheit und der Europäischen Akademie für Pädiatrie, nach dem Förderzeitraum des Innovationsfonds erfolgen.

Gleichzeitig besteht weiterer Forschungsbedarf, der die Limitationen der verfügbaren Evidenz widerspiegelt. Insbesondere fehlt direkte Evidenz zum Nutzen und Schaden eines populationsbasierten Screenings auf familiäre Hypercholesterinämie bei Kindern und Jugendlichen. Empfehlungen in diesem Bereich stützen sich überwiegend auf Surrogatparameter und indirekte Evidenz. Darüber hinaus bestehen offene Fragen zu diagnostischen Schwellenwerten, zum optimalen Zeitpunkt des Therapiebeginns sowie zur Kosten-Effektivität eines universellen bevölkerungsweiten Lipidscreenings.

Die Fortführung und Weiterentwicklung der Projektergebnisse ist durch die festgelegte Gültigkeitsdauer der Leitlinie von fünf Jahren (2025–2030) gesichert. Eine Aktualisierung ist für September 2030 vorgesehen und soll gemäß AWMF-Regelwerk durch den Vorstand der DGKJ initiiert und koordiniert werden.

7 Erfolgte bzw. geplante Veröffentlichungen

Nach Abschluss der Evidenzsynthese und während des Konsentierungsprozesses des Projekts „Hyperlip-Kid“ sind bereits spezifische Veröffentlichungen erfolgt bzw. geplant, um die wissenschaftlichen Ergebnisse zu verbreiten.

1. Veröffentlichung zur SÜ der aktuellen Leitlinien (PICO-Frage 1)

Das Manuskript zur systematischen Übersichtsarbeit über aktuelle Leitlinien (PICO-Frage 1), das der Zusammenfassung und Bewertung internationaler Leitlinien diente, wurde auf Basis der durchgeführten Evidenzsynthese erstellt und fertiggestellt. Die Arbeit mit dem Titel „*Current guidelines on screening, diagnosis and management of lipid disorders in children and adolescents: A systematic review*“ wurde zur Veröffentlichung innerhalb des Förderzeitraums publiziert (27).

2. Abstrakt der SÜ zum Screening (PICO-Frage 2)

Die Methodik und die wesentlichen Ergebnisse der systematischen Übersicht zu PICO-Frage 2 (Screening) wurden in einem Abstract mit dem Titel „*Benefits and Harms of Universal Screening for Lipid Disorders in Children and Adolescents: An Overview of Systematic Reviews*“ zusammengefasst und beim 57th Annual Meeting of the European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition (ESPGHAN) 2025 als e-Poster präsentiert.

3. Veröffentlichung zur SÜ zur Therapie (PICO-Frage 3)

Die Methodik und die zentralen Ergebnisse der systematischen Übersicht zur PICO-Frage 3 (Therapie) wurden in einem Abstract mit dem Titel „*Benefits and Harms of Treatment of Lipid Disorders in Children and Adolescents: An Overview of Systematic Reviews*“ zusammengefasst. Dieses Abstract wurde ebenfalls beim 57th Annual Meeting of the European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition (ESPGHAN) 2025 als e-Poster vorgestellt.

Gefördert durch: GBA Innovationsausschuss

Darüber hinaus wurde ein wissenschaftliches Manuskript zur Behandlung von Hyperlipidämien im Kindes- und Jugendalter mit dem Titel *„Effectiveness and safety of treatment for heterozygous familial hypercholesterolaemia and multifactorial dyslipidaemia in children: an overview of systematic reviews“* im Förderzeitraum abgeschlossen und in der internationalen Fachzeitschrift *European Journal of Preventive Cardiology* veröffentlicht (28).

4. Veröffentlichung der Leitliniendokumente auf der AWFM-Webseite

Die finale Veröffentlichung der Leitlinie ist nach Prüfung und Freigabe der AWMF und des Innovationsfonds (GBA) vorgesehen. Die Langfassung der S3-Leitlinie (AWMF-Registernummer 027-068) sowie der zugehörige Evidenzreport und der Leitlinienreport werden nach Überprüfung und Freigabe freizugänglich auf den Webseiten der DGKJ und der AWMF veröffentlicht.

5. Deutsche Kurzfassung und praktische Umsetzungshilfen in der Monatszeitschrift der DGKJ

Zur Förderung der Nutzung in Fachkreisen ist die Veröffentlichung einer Kurzfassung mit den zentralen Empfehlungen in einer nationalen oder internationalen Fachzeitschrift vorgesehen. Für die praktische Anwendung im klinischen Alltag ist zusätzlich eine kompakte, auf zwei Seiten reduzierte Kitteltaschenversion geplant, die in der Monatszeitschrift der DGKJ erscheinen soll. Ergänzend wird die Leitlinie digital über webbasierte und mobile Formate zugänglich gemacht, um eine breite Nutzung zu ermöglichen.

6. Englische Kurzfassung der Leitlinien in einer internationalen Fachzeitschrift

Eine englische Fassung der Leitlinien wird angestrebt. Die englische Fassung wird auf Grundlage der endgültig verabschiedeten Leitlinie, einschließlich der konsentierten Empfehlungen und zugehörigen Hintergrundtexte, erarbeitet. Die Erstellung einer englischen Kurzfassung der Leitlinie ist nach Veröffentlichung und offizieller Verabschiedung der Leitlinienlangfassung vorgesehen. Darüber hinaus wird angestrebt, diese bei einer internationalen Fachzeitschrift einzureichen, um die internationale Verbreitung und Sichtbarkeit der Leitlinie zu erhöhen. Die Umsetzung ist zeitlich aufwendig und erfolgt daher außerhalb des Förderzeitraums des Innovationsfonds.

IV Literaturverzeichnis

1. Schwab KO, Doerfer J. Pädiatrische Fettstoffwechselstörungen und Atheroskleroserisiko – kompakt. 1 ed: Springer Berlin, Heidelberg; 2022 12.07.2022. XIV, 226 p.
2. Beheshti SO, Madsen CM, Varbo A, Nordestgaard BG. Worldwide Prevalence of Familial Hypercholesterolemia: Meta-Analyses of 11 Million Subjects. J Am Coll Cardiol. 2020;75(20):2553-66.
3. Wiegman A, Gidding SS, Watts GF, Chapman MJ, Ginsberg HN, Cuchel M, et al. Familial hypercholesterolaemia in children and adolescents: gaining decades of life by optimizing detection and treatment. Eur Heart J. 2015;36(36):2425-37.
4. Marks D, Thorogood M, Neil HA, Humphries SE. A review on the diagnosis, natural history, and treatment of familial hypercholesterolaemia. Atherosclerosis. 2003;168(1):1-14.
5. Tuzcu EM, Kapadia SR, Tutar E, Ziada KM, Hobbs RE, McCarthy PM, et al. High prevalence of coronary atherosclerosis in asymptomatic teenagers and young adults: evidence from intravascular ultrasound. Circulation. 2001;103(22):2705-10.

Gefördert durch: GBA Innovationsausschuss

6. Joseph A, Ackerman D, Talley JD, Johnstone J, Kupersmith J. Manifestations of coronary atherosclerosis in young trauma victims--an autopsy study. J Am Coll Cardiol. 1993;22(2):459-67.
7. McGill HC, Jr., McMahan CA. Determinants of atherosclerosis in the young. Pathobiological Determinants of Atherosclerosis in Youth (PDAY) Research Group. Am J Cardiol. 1998;82(10B):30T-6T.
8. Davies H. Atherogenesis and the coronary arteries of childhood. Int J Cardiol. 1990;28(3):283-91.
9. Li S, Chen W, Srinivasan SR, Bond MG, Tang R, Urbina EM, et al. Childhood cardiovascular risk factors and carotid vascular changes in adulthood: the Bogalusa Heart Study. JAMA : the journal of the American Medical Association. 2003;290(17):2271-6.
10. Newman WP, 3rd, Freedman DS, Voors AW, Gard PD, Srinivasan SR, Cresanta JL, et al. Relation of serum lipoprotein levels and systolic blood pressure to early atherosclerosis. The Bogalusa Heart Study. N Engl J Med. 1986;314(3):138-44.
11. Klag MJ, Ford DE, Mead LA, He J, Whelton PK, Liang KY, et al. Serum cholesterol in young men and subsequent cardiovascular disease. N Engl J Med. 1993;328(5):313-8.
12. Strong JP. The natural history of atherosclerosis in childhood. Ann N Y Acad Sci. 1991;623:9-15.
13. Zieske AW, Malcom GT, Strong JP. Natural history and risk factors of atherosclerosis in children and youth: the PDAY study. Pediatr Pathol Mol Med. 2002;21(2):213-37.
14. Raitakari OT, Juonala M, Kahonen M, Taittonen L, Laitinen T, Maki-Torkko N, et al. Cardiovascular risk factors in childhood and carotid artery intima-media thickness in adulthood: the Cardiovascular Risk in Young Finns Study. JAMA : the journal of the American Medical Association. 2003;290(17):2277-83.
15. Stary HC. The sequence of cell and matrix changes in atherosclerotic lesions of coronary arteries in the first forty years of life. Eur Heart J. 1990;11 Suppl E:3-19.
16. Luirink IK, Wiegman A, Kusters DM, Hof MH, Groothoff JW, de Groot E, et al. 20-Year Follow-up of Statins in Children with Familial Hypercholesterolemia. New England Journal of Medicine. 2019;381(16):1547-56.
17. Koletzko B, Kupke I, Wendel U. Treatment of hypercholesterolemia in children and adolescents. Acta Paediatr. 1992;81(9):682-5.
18. AWMF AdWMFe. AWMF-Regelwerk Leitlinien 2023 [Available from: https://www.awmf.org/regelwerk/.
19. Brouwers MC, Spithoff K, Kerkvliet K, Alonso-Coello P, Burgers J, Cluzeau F, et al. Development and Validation of a Tool to Assess the Quality of Clinical Practice Guideline Recommendations. JAMA Network Open. 2020;3(5):e205535-e.
20. Brouwers MC, Kerkvliet K, Spithof K. The AGREE reporting checklist: a tool to improve reporting of clinical practice guidelines. BMJ. 2016;352:i1152.
21. Blümle A, Sow D, Nothacker M, Schaefer C, Motschall E, Boeker M, et al. Manual Systematische Recherche für Evidenzsynthesen und Leitlinien. 2.1 Auflage (14.12.2020). Cochrane Deutschland Stiftung, Institut für Evidenz in der Medizin, Institut für Medizinische Biometrie und Statistik, Freiburg, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften - Institut für Medizinisches Wissensmanagement, Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin. 2020.
22. Leclercq E, Leeflang MM, van Dalen EC, Kremer LC. Validation of search filters for identifying pediatric studies in PubMed. J Pediatr. 2013;162(3):629-34.e2.

Gefördert durch: GBA Innovationsausschuss

23. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. BMJ. 2021;372:n71.
24. Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, et al. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. Bmj. 2017;358:j4008.
25. Braun C, Schmucker C, Schaefer C, Möhler R, Nothacker M, Meerpohl J. Manual Bewertung von systematischen Reviews zu therapeutischen Interventionen. Cochrane Deutschland, Institut für Evidenz in der Medizin, Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften - Institut für Medizinisches Wissensmanagement. 2022.
26. Schünemann H, Brożek J, Guyatt G, Oxman A, editors. GRADE handbook for grading quality of evidence and strength of recommendations. Updated October 2013. The GRADE Working Group, 2013. 2013 [Available from: https://gdt.gradepro.org/app/handbook/handbook.html.
27. Patro-Golab B, Le Thi TG, Litwin AM, Grünzner J, Koletzko B. Current guidelines on screening, diagnosis and management of dyslipidaemia in childhood: a systematic review. Pediatr Res. 2025.
28. Le Thi TG, Geist M, Novosad Y, Litwin A, Gomes D, Grunzner J, et al. Effectiveness and safety of treatment for heterozygous familial hypercholesterolaemia and multifactorial dyslipidaemia in children: an overview of systematic reviews. Eur J Prev Cardiol. 2026.
29. NICE. Familial hypercholesterolaemia: identification and management: Evidence reviews for case-finding, diagnosis and statin monotherapy. NICE Evidence Reviews Collection. London: National Institute for Health and Care Excellence (NICE) Copyright © NICE 2017.; 2017.
30. NICE. Familial hypercholesterolaemia: identification and management. Clinical guideline. Reference number:CG71. London: National Institute for Health and Care Excellence (NICE) Copyright © NICE 2019.; 2019 [updated 04 October 2019. Available from: www.nice.org.uk/guidance/cg71.
31. Taylor CJ, Olpin S, Rattenbury J, Whippey A, Lunt C, Beckles-Willson N, et al. Familial hypercholesterolaemia: pilot study to identify children at risk. J Clin Pathol. 1993;46(8):730-3.
32. Lee WK, Haddad L, Macleod MJ, Dorrance AM, Wilson DJ, Gaffney D, et al. Identification of a common low density lipoprotein receptor mutation (C163Y) in the west of Scotland. J Med Genet. 1998;35(7):573-8.
33. Bhatnagar D, Morgan J, Siddiq S, Mackness MI, Miller JP, Durrington PN. Outcome of case finding among relatives of patients with known heterozygous familial hypercholesterolaemia. Bmj. 2000;321(7275):1497-500.
34. Umans-Eckenhausen MA, Defesche JC, Sijbrands EJ, Scheerder RL, Kastelein JJ. Review of first 5 years of screening for familial hypercholesterolaemia in the Netherlands. Lancet. 2001;357(9251):165-8.
35. Vergotine J, Thiart R, Kotze MJ. Clinical versus molecular diagnosis of heterozygous familial hypercholesterolaemia in the diverse South African population. S Afr Med J. 2001;91(12):1053-9.
36. Umans-Eckenhausen MA, Sijbrands EJ, Kastelein JJ, Defesche JC. Low-density lipoprotein receptor gene mutations and cardiovascular risk in a large genetic cascade screening population. Circulation. 2002;106(24):3031-6.

Gefördert durch: GBA Innovationsausschuss

37. Van Maarle MC, Stouthard ME, Marang-Van De Mheen PJ, Klazinga NS, Bonsel GJ. Follow up after a family based genetic screening programme for familial hypercholesterolaemia: is screening alone enough? Bmj. 2002;324(7350):1367-8.
38. Thorsson B, Sigurdsson G, Gudnason V. Systematic family screening for familial hypercholesterolemia in Iceland. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2003;23(2):335-8.
39. Leren TP, Finborud TH, Manshaus TE, Ose L, Berge KE. Diagnosis of familial hypercholesterolemia in general practice using clinical diagnostic criteria or genetic testing as part of cascade genetic screening. Community Genet. 2008;11(1):26-35.
40. Hadfield SG, Horara S, Starr BJ, Yazdgerdi S, Marks D, Bhatnagar D, et al. Family tracing to identify patients with familial hypercholesterolaemia: the second audit of the Department of Health Familial Hypercholesterolaemia Cascade Testing Project. Ann Clin Biochem. 2009;46(Pt 1):24-32.
41. Muir LA, George PM, Laurie AD, Reid N, Whitehead L. Preventing cardiovascular disease: a review of the effectiveness of identifying the people with familial hypercholesterolaemia in New Zealand. N Z Med J. 2010;123(1326):97-102.
42. Bell DA, Pang J, Burrows S, Bates TR, van Bockxmeer FM, Hooper AJ, et al. Effectiveness of genetic cascade screening for familial hypercholesterolaemia using a centrally co-ordinated clinical service: an Australian experience. Atherosclerosis. 2015;239(1):93-100.
43. Jannes CE, Santos RD, de Souza Silva PR, Turolla L, Gagliardi AC, Marsiglia JD, et al. Familial hypercholesterolemia in Brazil: cascade screening program, clinical and genetic aspects. Atherosclerosis. 2015;238(1):101-7.
44. Marks D, Thorogood M, Neil SM, Humphries SE, Neil HA. Cascade screening for familial hypercholesterolaemia: implications of a pilot study for national screening programmes. J Med Screen. 2006;13(3):156-9.
45. Lozano P, Henrikson NB, Dunn J, Morrison CC, Nguyen M, Blasi PR, et al. Lipid Screening in Childhood and Adolescence for Detection of Familial Hypercholesterolemia: Evidence Report and Systematic Review for the US Preventive Services Task Force. JAMA : the journal of the American Medical Association. 2016;316(6):645-55.
46. Lozano P, Henrikson NB, Morrison CC, Dunn J, Nguyen M, Blasi PR, et al. Lipid Screening in Childhood and Adolescence for Detection of Multifactorial Dyslipidemia: Evidence Report and Systematic Review for the US Preventive Services Task Force. JAMA. 2016;316(6):634-44.
47. Smith AJ, Turner EL, Kinra S. Universal Cholesterol Screening in Childhood: A Systematic Review. Acad Pediatr. 2016;16(8):716-25.
48. Guirguis-Blake JM, Evans CV, Coppola EL, Redmond N, Perdue LA. Screening for Lipid Disorders in Children and Adolescents: Updated Evidence Report and Systematic Review for the US Preventive Services Task Force. JAMA. 2023;330(3):261-74.
49. Qureshi N, Da Silva MLR, Abdul-Hamid H, Weng SF, Kai J, Leonardi-Bee J. Strategies for screening for familial hypercholesterolaemia in primary care and other community settings. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2021(10).
50. IQWiG. Institute for Quality and Efficiency in Health Care: Extracts. Screening for familial hypercholesterolaemia in children and adolescents: IQWiG Reports – Commission No S24-01. Cologne (Germany): Institute for Quality and Efficiency in Health Care (IQWiG); 2024.
51. Kinnear FJ, Lithander FE, Searle A, Bayly G, Wei C, Stensel DJ, et al. Reducing cardiovascular disease risk among families with familial hypercholesterolaemia by

Gefördert durch: GBA Innovationsausschuss

improving diet and physical activity: a randomised controlled feasibility trial. BMJ Open. 2020;10(12):e044200.
52. Shannon BM, Tershakovec AM, Martel JK, Achterberg CL, Cortner JA, Smiciklas-Wright HS, et al. Reduction of elevated LDL-cholesterol levels of 4- to 10-year-old children through home-based dietary education. Pediatrics. 1994;94(6 Pt 1):923-7.
53. The Writing Group for the DISC Collaborative Research Group. Efficacy and safety of lowering dietary intake of fat and cholesterol in children with elevated low-density lipoprotein cholesterol. The Dietary Intervention Study in Children (DISC). The Writing Group for the DISC Collaborative Research Group. Jama. 1995;273(18):1429-35.
54. Obarzanek E, Kimm SY, Barton BA, Van Horn LL, Kwiterovich PO, Jr., Simons-Morton DG, et al. Long-term safety and efficacy of a cholesterol-lowering diet in children with elevated low-density lipoprotein cholesterol: seven-year results of the Dietary Intervention Study in Children (DISC). Pediatrics. 2001;107(2):256-64.
55. Amundsen AL, Ose L, Nenseter MS, Ntanios FY. Plant sterol ester-enriched spread lowers plasma total and LDL cholesterol in children with familial hypercholesterolemia. Am J Clin Nutr. 2002;76(2):338-44.
56. de Jongh S, Vissers MN, Rol P, Bakker HD, Kastelein JJ, Stroes ES. Plant sterols lower LDL cholesterol without improving endothelial function in prepubertal children with familial hypercholesterolaemia. J Inherit Metab Dis. 2003;26(4):343-51.
57. Gylling H, Siimes MA, Miettinen TA. Sitostanol ester margarine in dietary treatment of children with familial hypercholesterolemia. J Lipid Res. 1995;36(8):1807-12.
58. Engler MM, Engler MB, Malloy MJ, Paul SM, Kulkarni KR, Mietus-Snyder ML. Effect of docosahexaenoic acid on lipoprotein subclasses in hyperlipidemic children (the EARLY study). Am J Cardiol. 2005;95(7):869-71.
59. Wong H, Chahal N, Manlhiot C, Niedra E, McCrindle BW. Flaxseed in pediatric hyperlipidemia: a placebo-controlled, blinded, randomized clinical trial of dietary flaxseed supplementation for children and adolescents with hypercholesterolemia. JAMA Pediatr. 2013;167(8):708-13.
60. Gidding SS, Prospero C, Hossain J, Zappalla F, Balagopal PB, Falkner B, et al. A double-blind randomized trial of fish oil to lower triglycerides and improve cardiometabolic risk in adolescents. J Pediatr. 2014;165(3):497-503.e2.
61. Verduci E, Agostoni C, Radaelli G, Banderali G, Riva E, Giovannini M. Blood lipids profile in hyperlipidemic children undergoing different dietary long chain polyunsaturated supplementations: a preliminary clinical trial. Int J Food Sci Nutr. 2014;65(3):375-9.
62. Dennison BA, Levine DM. Randomized, double-blind, placebo-controlled, two-period crossover clinical trial of psyllium fiber in children with hypercholesterolemia. J Pediatr. 1993;123(1):24-9.
63. Del Bo C, Deon V, Abello F, Massini G, Porrini M, Riso P, et al. Eight-week hempseed oil intervention improves the fatty acid composition of erythrocyte phospholipids and the omega-3 index, but does not affect the lipid profile in children and adolescents with primary hyperlipidemia. Food Res Int. 2019;119:469-76.
64. Deon V, Del Bo C, Guaraldi F, Abello F, Belviso S, Porrini M, et al. Effect of hazelnut on serum lipid profile and fatty acid composition of erythrocyte phospholipids in children and adolescents with primary hyperlipidemia: A randomized controlled trial. Clin Nutr. 2018;37(4):1193-201.
65. Guardamagna O, Abello F, Cagliero P, Visioli F. Could dyslipidemic children benefit from glucomannan intake? Nutrition. 2013;29(7-8):1060-5.

Gefördert durch: GBA Innovationsausschuss

66. Guardamagna O, Amaretti A, Puddu PE, Raimondi S, Abello F, Cagliero P, et al. Bifidobacteria supplementation: effects on plasma lipid profiles in dyslipidemic children. Nutrition. 2014;30(7-8):831-6.
67. Martino F, Martino E, Morrone F, Carnevali E, Forcone R, Niglio T. Effect of dietary supplementation with glucomannan on plasma total cholesterol and low density lipoprotein cholesterol in hypercholesterolemic children. Nutr Metab Cardiovasc Dis. 2005;15(3):174-80.
68. IQWiG IfQuWiG. Screening zur Früherkennung einer familiären Hypercholesterinämie bei Kindern und Jugendlichen; Rapid Report [online]. 2024.
69. Braamskamp MJ, Stefanutti C, Langslet G, Drogari E, Wiegman A, Hounslow N, et al. Efficacy and Safety of Pitavastatin in Children and Adolescents at High Future Cardiovascular Risk. J Pediatr. 2015;167(2):338-43.e5.
70. Clauss SB, Holmes KW, Hopkins P, Stein E, Cho M, Tate A, et al. Efficacy and safety of lovastatin therapy in adolescent girls with heterozygous familial hypercholesterolemia. Pediatrics. 2005;116(3):682-8.
71. de Jongh S, Ose L, Szamosi T, Gagné C, Lambert M, Scott R, et al. Efficacy and safety of statin therapy in children with familial hypercholesterolemia: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial with simvastatin. Circulation. 2002;106(17):2231-7.
72. Knipscheer HC, Boelen CC, Kastelein JJ, van Diermen DE, Groenemeijer BE, van den Ende A, et al. Short-term efficacy and safety of pravastatin in 72 children with familial hypercholesterolemia. Pediatr Res. 1996;39(5):867-71.
73. McCrindle BW, Ose L, Marais AD. Efficacy and safety of atorvastatin in children and adolescents with familial hypercholesterolemia or severe hyperlipidemia: a multicenter, randomized, placebo-controlled trial. J Pediatr. 2003;143(1):74-80.
74. Stein EA, Illingworth DR, Kwiterovich PO, Jr., Liacouras CA, Siimes MA, Jacobson MS, et al. Efficacy and safety of lovastatin in adolescent males with heterozygous familial hypercholesterolemia: a randomized controlled trial. Jama. 1999;281(2):137-44.
75. Wiegman A, Hutten BA, de Groot E, Rodenburg J, Bakker HD, Büller HR, et al. Efficacy and safety of statin therapy in children with familial hypercholesterolemia: a randomized controlled trial. Jama. 2004;292(3):331-7.
76. Avis HJ, Hutten BA, Gagné C, Langslet G, McCrindle BW, Wiegman A, et al. Efficacy and safety of rosuvastatin therapy for children with familial hypercholesterolemia. J Am Coll Cardiol. 2010;55(11):1121-6.
77. Couture P, Brun LD, Szots F, Lelièvre M, Gaudet D, Després JP, et al. Association of specific LDL receptor gene mutations with differential plasma lipoprotein response to simvastatin in young French Canadians with heterozygous familial hypercholesterolemia. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 1998;18(6):1007-12.
78. Vuorio A, Kuoppala J, Kovanen PT, Humphries SE, Tonstad S, Wiegman A, et al. Statins for children with familial hypercholesterolemia. Cochrane Database Syst Rev. 2019;2019(11).
79. Kusters DM, Caceres M, Coll M, Cuffie C, Gagné C, Jacobson MS, et al. Efficacy and safety of ezetimibe monotherapy in children with heterozygous familial or nonfamilial hypercholesterolemia. J Pediatr. 2015;166(6):1377-84.e1-3.
80. van der Graaf A, Cuffie-Jackson C, Vissers MN, Trip MD, Gagné C, Shi G, et al. Efficacy and safety of coadministration of ezetimibe and simvastatin in adolescents with heterozygous familial hypercholesterolemia. J Am Coll Cardiol. 2008;52(17):1421-9.

Gefördert durch: GBA Innovationsausschuss

81. Santos RD, Ruzza A, Hovingh GK, Wiegman A, Mach F, Kurtz CE, et al. Evolocumab in Pediatric Heterozygous Familial Hypercholesterolemia. N Engl J Med. 2020;383(14):1317-27.
82. Santos RD, Wiegman A, Caprio S, Cariou B, Averna M, Poulouin Y, et al. Alirocumab in Pediatric Patients With Heterozygous Familial Hypercholesterolemia A Randomized Clinical Trial. JAMA pediatrics. 2024.
83. Tonstad S, Knudtzon J, Sivertsen M, Refsum H, Ose L. Efficacy and safety of cholestyramine therapy in peripubertal and prepubertal children with familial hypercholesterolemia. J Pediatr. 1996;129(1):42-9.
84. Tonstad S, Sivertsen M, Aksnes L, Ose L. Low dose colestipol in adolescents with familial hypercholesterolaemia. Arch Dis Child. 1996;74(2):157-60.
85. Stein EA, Marais AD, Szamosi T, Raal FJ, Schurr D, Urbina EM, et al. Colesevelam hydrochloride: efficacy and safety in pediatric subjects with heterozygous familial hypercholesterolemia. J Pediatr. 2010;156(2):231-6.e1-3.
86. Wheeler KA, West RJ, Lloyd JK, Barley J. Double blind trial of bezafibrate in familial hypercholesterolaemia. Arch Dis Child. 1985;60(1):34-7.
87. Cuchel M, Raal FJ, Hegele RA, Al-Rasadi K, Arca M, Averna M, et al. 2023 Update on European Atherosclerosis Society Consensus Statement on Homozygous Familial Hypercholesterolaemia: new treatments and clinical guidance. Eur Heart J. 2023;44(25):2277-91.

V Anlagen

Anlage 1:	Langfassung der S3-Leitlinie
Anlage 2:	Leitlinienreport
Anlage 3:	Evidenzreport
Anlage 4:	Kurzfassung der S3-Leitlinie
Anlage 5:	Kitteltaschenversion der S3-Leitlinie

Gefördert durch: GBA Innovationsausschuss

vorpubliziert bei:

AWMF online
Das Portal der wissenschaftlichen Medizin

DGKJ
Deutsche Gesellschaft
für Kinder- und Jugendmedizin e.V.

AWMF-Register Nr.	27-068	Klasse:	S3

S3-Leitlinie zur Diagnostik und Therapie von Hyperlipidämie bei Kindern und Jugendlichen

Version 2.1 (25.08.2026)

Autoren:

Berthold Koletzko[1,2,3], Johannes Häberle[4], Juliane Grünzner[5], Bernadeta Patro-Golab[1,2,3], Diana Ballhausen[6], Thu Giang Le Thi[1,2,3], Stefan Arens[7], Susanne Bechtold-Dalla Pozza[1], Marianne Becker[8], Katharina Dokoupil[1], Sarah Egert[9], Susanne Greber-Platzer[10], Frank Jochum[11], Christine Joisten[12], Clemens Kamrath[13], Olga Kordonouri[14], Joachim Kreuder[15], Ulrich Laufs[16], Georg Leipold[17], Stefan Lorkowski[18], Thomas Maibaum[19], Hans-Joachim Mentzel[20], Renate Oberhoffer-Fritz[21], Uwe Popert[22], Christian Schlein[23], Heribert Schunkert[24], Anja Vogt[25], Burkhard Voigt[26], Daniel Weghuber[27]

Korrespondenzanschrift:

Prof. Dr. med. Dr. h.c. mult. Berthold Koletzko

Dr. von Haunersches Kinderspital, LMU Klinikum München

Deutsches Zentrum für Kinder- und Jugendgesundheit, Standort München

Lindwurmstraße 4, 80337 München

office.koletzko@med.lmu.de

Das dieser Veröffentlichung zugrundliegende Projekt Hyperlip-Kid wurde mit Mitteln des Innovationsausschusses beim Gemeinsamen Bundesausschuss unter dem Förderkennzeichen 01VSF23011 gefördert.

1 Kinderklinik und Kinderpoliklinik im Dr. von Haunerschen Kinderspital, LMU Klinikum München

2 Stiftung Kindergesundheit. c/o Dr. von Haunersches Kinderspital, LMU Klinikum München

3 Deutsches Zentrum für Kinder- und Jugendgesundheit, Standort München

4 Abteilung Stoffwechselkrankheiten, Universitäts-Kinderspital Zürich, Schweiz

5 Integriertes Sozialpädiatrisches Zentrum (iSPZ Hauner MUC) im Dr. von Haunerschen Kinderspital, LMU Klinikum München

6 Pädiatrische Einheit der Stoffwechselkrankheiten am Centre Hospitalier Universitaire Vaudois (CHUV), Lausanne, Schweiz

7 Pädiatrische Gastroenterologie am Kinder- und Jugendkrankenhaus AUF DER BULT, Hannover

8 Pädiatrische Endokrinologie und Diabetologie am Centre Hospitalier de Luxembourg (CHL), Luxembourg

9 Institut für Ernährungs- und Lebensmittelwissenschaften, Rheinische Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn, Bonn

10 Abteilung für Pädiatrische Pneumologie, Allergologie und Endokrinologie, Universitätsklinik für Kinder- und Jugendheilkunde der Medizinischen Universität Wien, Österreich

11 Klinik für Kinder- und Jugendmedizin am Evangelischen Waldkrankenhaus Spandau, Berlin

12 Institut für Bewegungs- und Neurowissenschaft, Deutsche Sporthochschule Köln (DSHS)

13 Zentrum für Kinderheilkunde und Jugendmedizin, Universitätsklinikum Freiburg

14 Pädiatrische Diabetologie und Endokrinologie am Kinder- und Jugendkrankenhaus AUF DER BULT, Hannover

15 Institut für primärärztliche Versorgung und hausärztliche Medizin, Justus-Liebig-Universität Gießen

16 Klinik und Poliklinik für Kardiologie, Universitätsklinikum Leipzig

17 Kinder- und Jugendarztpraxis Dr. med. Georg Leipold, Regensburg

18 Institut für Ernährungswissenschaften, Friedrich-Schiller-Universität Jena

19 Hausärztliche Gemeinschaftspraxis Rostock-Schmarl, Rostock

20 Institut für Diagnostische und Interventionelle Radiologie, Universitätsklinikum Jena

21 Lehrstuhl für Präventive Pädiatrie an der Fakultät für Sport- und Gesundheitswissenschaften der Technischen Universität München (TUM)

22 Hausarztpraxis Goethestrasse 70, Kassel

23 Institut für Humangenetik des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf (UKE)

24 Klinik für Herz- und Kreislauferkrankungen, Deutsches Herzzentrum München, Universitätsklinikum der Technischen Universität München (TUM)

25 Medizinische Klinik und Poliklinik IV, LMU Klinikum München

26 Praxis für Kinder- und Jugendmedizin Bockenheim, Frankfurt am Main

27 Universitätsklinik für Kinder- und Jugendheilkunde, Uniklinikum Salzburg, Paracelsus Medizinische Universität, Salzburg, Österreich

Herausgebende

Federführende Fachgesellschaft
Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin e.V (DGKJ)
Chausseestr. 128/129 | 10115 Berlin
Tel. +49 30 3087779-17 | Fax +49 30 3087779-99
office@dgkj.de

Mit-federführende Fachgesellschaften
Gesellschaft für Angeborene Stoffwechselstörungen e.V. (GfAS, vormals APS)
c/o Geschäftsstelle der Deutschen Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin e.V. (DGKJ)
Chausseestr. 128/129 | 10115 Berlin
Tel. +43 512 890438 700
gfas@studio12.co.at

Deutsche Gesellschaft für Lipidologie e. V. (DGFL) - Lipid-Liga
Kuhgasse 9 | 63571 Gelnhausen
Tel. +49 6051 4 90 84 – 18 | Fax +49 6051 4 90 84 – 22 18
info@lipid-liga.de

Weitere beteiligte Fachgesellschaften und Verbände

- Arbeitsgemeinschaft für Pädiatrische Diätetik (APD)
- Berufsverband der Kinder- und Jugendärzt*innen e.V. (BVKJ)
- Deutsche Gesellschaft für Ernährung e.V. (DGE)
- Deutsche Gesellschaft für Pädiatrische Kardiologie und Angeborene Herzfehler e.V. (DGPK)
- Deutsche Gesellschaft für Humangenetik e.V. (GfH)
- Deutsche Gesellschaft für Kardiologie - Herz- und Kreislaufforschung e.V. (DGK)
- Deutsche Gesellschaft für Ernährungsmedizin e.V. (DGEM)
- Deutsche Gesellschaft für Kinderendokrinologie und -Diabetologie e.V. (DGKED)
- Deutsche Gesellschaft für Fettwissenschaft e.V. (DGF)
- Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin e.V. (DEGAM)
- Deutsche Gesellschaft für Sportmedizin und Prävention e.V. (DGSP)
- Gesellschaft für Pädiatrische Gastroenterologie und Ernährung e.V. (GPGE)
- Gesellschaft für Pädiatrische Radiologie e.V. (GPR)
- Österreichische Gesellschaft für Kinder- und Jugendheilkunde (ÖGKJ)
- Schweizerische Gesellschaft für Pädiatrie (SGP)

- Patientenorganisation für Patienten mit Familiärer Hypercholesterinämie oder anderen schweren genetischen Fettstoffwechselstörungen (CholCo e.V.)
- Österreichische Patientenorganisation für Patienten mit Familiärer Hypercholesterinämie oder verwandten genetisch bedingten Stoffwechselstörungen e.V. (FHchol Austria)

Bitte wie folgt zitieren:

Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin e.V. (DGKJ)

S3-Leitlinie zur Diagnostik und Therapie von Hyperlipidämie bei Kindern und Jugendlichen

Version 2.1, 25.08.2026

Verfügbar unter: https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/027-068

Zugriff am (Datum): 25.08.2026

Was gibt es Neues?

Diese Leitlinie baut auf der S2k-Leitlinie zur Diagnostik und Therapie von Hyperlipidämie bei Kindern und Jugendlichen aus dem Jahr 2015 auf, welche grundlegend überarbeitet, umfassend aktualisiert und auf das S3-Niveau (evidenz- und konsensbasierte Leitlinie) angehoben wurde. Grundlage bildeten ein Expertengremium mit Mandatstragenden aus 20 Fachgesellschaften, eine systematische Literaturrecherche und Evidenzbewertung, sowie eine strukturierte Konsensfindung nach dem AWMF-Regelwerk (*AWMF 2023*).

In den Abschnitt „Grundlagen“ wurden neue wissenschaftliche Erkenntnisse aufgenommen. Diese S3-Leitlinie beschreibt die Charakteristik wichtiger Plasma-Lipoproteine. Insbesondere wird die Interpretation von HDL-Cholesterin (HDL-C) neu bewertet. Während in der Leitlinie von 2015 ein hoher HDL-C-Spiegel im Plasma überwiegend als protektiv angesehen wurde, weist die aktualisierte Leitlinie 2025 darauf hin, dass neue Daten eine U-förmige Assoziation zwischen HDL-C-Werten und kardiovaskulärem Risiko zeigen: Sowohl niedrige Werte (< 1,03 mmol/L [< 40 mg/dL]) als auch sehr hohe Werte (> 2,07 mmol/L [> 80 mg/dL]) sind mit einer erhöhten Mortalität assoziiert.

Die aktualisierte S3-Leitlinie führt den Begriff „multifaktorielle Dyslipidämie“ (MFD) ein und kategorisiert diese weiter, mit Unterscheidung von MFD mit erhöhtem LDL-Cholesterin (LDL-C) (polygene Hypercholesterinämie), MFD mit erhöhten Triglyzeriden (Hypertriglyzeridämie und multifaktorielle Chylomikronämie, MCS) und MFD mit kombinierten Hyperlipidämien. Außerdem unterscheidet die aktualisierte S3-Leitlinie zwischen dem seltenen familiären Chylomikronämie-Syndrom (FCS) und der wesentlich häufigeren multifaktoriellen Chylomikronämie (MCS). FCS führt typischerweise im Säuglingsalter zu schweren Hypertriglyzeridämien, während MCS sich meist im Jugend- oder jungen Erwachsenenalter manifestiert, mit einer im Vergleich zu FCS milderen klinischen Ausprägung.

Im Abschnitt „Diagnostik“ gibt es konkretere Empfehlungen zur Bestimmung von Blutlipidprofilen. Bei Verdacht auf Hyperlipidämie soll die Nüchternblutentnahme zweimal im Abstand von etwa 3 - 4 Wochen durchgeführt werden, wobei neben den klassischen Lipidwerten auch Lipoprotein(a) [Lp(a)] bestimmt werden soll. Es wird betont, dass Lp(a)-Werte im Kindesalter steigen, insbesondere im ersten Lebensjahr, weshalb besonders - aber nicht nur - im frühen Kindesalter eine zweimalige Bestimmung dieses Parameters erwogen werden sollte.

Die aktualisierte Leitlinie 2025 beschreibt verschiedene internationale Kriterien zur Diagnose der heterozygoten familiären Hypercholesterinämie (HeFH) im Kindes- und Jugendalter, einschließlich der US Preventive Services Task Force, der Japanischen Gesellschaft für Pädiatrie sowie der Australischen Atherosklerosegesellschaft. Alle basieren auf einer Kombination aus biochemischen Parametern, Familienanamnese und ggf. genetischer Testung. Zugleich wird betont, dass bislang eine einheitliche Anwendung klinischer Kriterien zur Diagnose der heterozygoten FH im Kindes- und Jugendalter fehlt.

Hinsichtlich möglicher Strategien zur frühen Identifikation von FH-Betroffenen unterscheidet die Leitlinie 2025 zwischen Kaskadenscreening, selektivem Screening und populationsweitem

Screening. Während die Leitlinie 2015 ein einmaliges Cholesterinscreening vorzugsweise im Rahmen der U9 als sinnvoll erachtete, stellt die Leitlinie 2025 fest, dass die derzeit verfügbare Evidenz unzureichend ist, um Nutzen und Schaden eines populationsweiten Screenings auf FH bei Kindern und Jugendlichen zu bewerten. Die aktualisierte S3-Leitlinie bewertet die Option eines populationsweiten Screenings nach den Kriterien von Wilson und Jungner, die von der Weltgesundheitsorganisation (WHO) als Referenzkriterien zur Bewertung von Screeningmaßnahmen verwendet wurden. Die S3-Leitlinie spricht sich in einer Konsensusempfehlung dafür aus, dass bei Kindern im Alter von 5–11 Jahren populationsweit ein Screening auf FH angeboten werden sollte. Als Indextest sollte eine Messung von LDL-C vorgenommen werden. Falls die LDL-C-Konzentration über dem gewählten Grenzwert liegt, sollte zur Diagnosesicherung einer FH eine genetische Analyse erfolgen. Die Leitlinie spricht sich dafür aus, die Machbarkeit, Sensitivität und Spezifität, mittelfristige Therapieadhärenz und Therapieeffekte, sowie das Kosten-Nutzen-Verhältnis eines populationsweiten FH-Screenings im Vergleich zu alternativen Strategien zu evaluieren und die wissenschaftliche Grundlage für ein populationsweites FH-Screening bei Kindern und Jugendlichen zu verbessern. Des Weiteren sollte in Studien evaluiert werden, wie Kinder mit deutlich erhöhten LDL-C-Werten, aber ohne genetische Diagnose, behandelt werden sollten.

Hinsichtlich nicht-medikamentösen Maßnahmen wurden Empfehlungen zu Nahrungsergänzungsmitteln zurückhaltender formuliert. Während die S2k-Leitlinie deren Anwendung zur Senkung des LDL-C befürwortete, bewertet die S3-Leitlinie die Evidenz hinsichtlich des regelmäßigen Verzehrs von Produkten mit Pflanzensterinen bei Kindern und Jugendlichen mit FH als unklar. Die S3-Leitlinie spricht sich auch dafür aus, auf eine routinemäßige Supplementierung von Docosahexaensäure (DHA) oder anderen Omega-3-Fettsäuren bei MFD zu verzichten, da die Evidenzqualität zur Wirksamkeit sehr niedrig ist.

Bei Betroffenen mit FH oder MFD soll eine Beratung zu Gesundheitsverhalten und Lebensstil angeboten werden, die eine ausgewogene, gesundheitsförderliche Ernährung, regelmäßige körperliche Aktivität, eine Begrenzung sitzender Tätigkeiten sowie Rauchverzicht adressiert. Die Leitlinie 2025 hat zudem eine quantitative Empfehlung zur körperlichen Aktivität sowie zur Begrenzung sitzender Tätigkeiten (Bildschirmzeit) eingeführt.

Bei der medikamentösen Therapie bleiben Statine die Therapie der ersten Wahl bei HeFH. Die S3-Leitlinie nennt aktualisierte Altersgrenzen für die zugelassene Anwendung (z. B. Rosuvastatin ab 6 Jahren in Deutschland). Die S3-Leitlinie benennt Kontrollen von Creatin-Kinase (CK), Alanin-Aminotransferase (ALT) und Aspartat-Aminotransferase (AST) (ca. sechs Wochen nach Therapiebeginn bzw. nach jeder Dosissteigerung). Eine Monotherapie mit Ezetimib wird als Therapie zweiter Wahl genannt, wenn Statine keine Option sind. Eine Kombinationstherapie mit Ezetimib sollte bei unzureichendem Therapieerfolg unter Statin-Monotherapie erfolgen. Die PCSK9-Hemmer (Evolocumab/Alirocumab) sind als neuere, wirksame Therapieoption für Kinder und Jugendliche mit HeFH genannt, falls der LDL-C-Zielwert mit einer Therapie mit Statinen und/oder Ezetimib nicht erreicht werden kann.

Im Gegensatz zur Leitlinie 2015 wird eine Behandlung mit Gallensäurebindern nicht mehr empfohlen. Die Leitlinie 2025 empfiehlt, auf eine Behandlung mit Gallensäurebindern zu

verzichten. Auch auf eine Behandlung mit Fibraten bei Kindern und Jugendlichen mit FH sollte verzichtet werden.

Zur Behandlung der schweren biallelen Form der familiären Hypercholesterinämie (BiFH) wurde in den Leitlinien 2025 ein detailliertes Eskalationsschema konsentiert. Die Leitlinie 2025 stellt fest, dass für Kinder und Jugendliche mit MFD derzeit keine Evidenz zum Nutzen oder Schaden einer medikamentösen Therapie vorliegt. Eine Konsensempfehlung spricht sich dafür aus, bei MFD mit persistent > 4,1 mmol/L (> 160 mg/dL) erhöhtem LDL-C eine medikamentöse Behandlung mit Statinen oder Ezetimib anzuraten, mit einem Behandlungsziel der Senkung des LDL-C < 3,5 mmol/L (< 135 mg/dL). Wegen der komplexen Abwägung und der altersspezifischen Besonderheiten sollten für die Therapieentscheidung spezialisierte pädiatrische Lipidambulanzen einbezogen werden.

Inhaltsverzeichnis

Herausgebende **4**

Was gibt es Neues? **6**

Inhaltsverzeichnis **9**

Tabellenverzeichnis **12**

Abbildungsverzeichnis **13**

Abkürzungsverzeichnis **14**

Glossar (ausgewählte Begriffe zur Präzisierung in den Leitlinien) **15**

I. Geltungsbereich und Zweck **18**

Zielsetzung und Fragestellung 18
Versorgungsbereich 18
Patientenzielgruppe 18
Adressaten 18
Weitere Dokumente zu dieser Leitlinie 18

II. Leitlinien **19**

1. Einleitung **19**

2. Grundlagen **28**

2.1 Grundlagen des Lipoproteinstoffwechsels 28
2.1.1 Lipidmetabolismus 28
2.1.2 Wichtige Lipoproteine 29

2.2 Primär genetische Hyperlipidämien 32
2.2.1 Familiäre Hypercholesterinämie (FH) 32
2.2.2 Familiäres Chylomikronämie-Syndrom (FCS) 32
2.2.3 Familiäre Dysbetalipoproteinämie 33
2.2.4 Sitosterolämie (Phytosterolämie) 33

2.3 Multifaktorielle Dyslipidämien (MFD) 34
2.3.1 MFD mit erhöhtem LDL-Cholesterin 35
2.3.2 MFD mit erhöhten Triglyzeriden 35
2.3.3 MFD mit erhöhten Konzentrationen sowohl von LDL-Cholesterin als auch von Triglyzeriden 37

2.4 Sekundäre Hyperlipidämien 37

3. Diagnostisches Vorgehen **40**

3.1 Generelle Aspekte und Referenzwerte 40
3.2 Kriterien für die Diagnose einer Familiären Hypercholesterinämie (FH) 42
3.3 Diagnostik bei positiver Familienanamnese 43
3.4 Diagnostische Marker 44
3.4.1 Cholesterin 44
3.4.2 Lipoprotein(a) 44
3.4.3 HDL 45
3.4.4 Homozystein 46
3.4.5 Apolipoproteine 46
3.4.6 CRP 46
3.4.7 Molekulargenetische Untersuchung 46
3.4.8 Kardiovaskuläre und bildgebende Diagnostik 48
3.5 Strategien zur frühen Identifikation von FH 50
3.5.1 Kaskadenscreening 50
3.5.2 Selektives Screening 55
3.5.3 Populationsweites Screening 56
4. Nicht-medikamentöse Maßnahmen 82
4.1 Verhaltensintervention 82
4.1.1. Verhaltensintervention für Kinder und Jugendliche mit FH 83
4.1.2. Verhaltensintervention für Kinder und Jugendliche mit MFD 85
4.2 Empfehlungen zu Ernährung und Lebensstil 87
4.2.1 Ernährungsweise 87
4.2.2 Körperliche Aktivität 91
4.2.3 Zigarettenrauchen 94
4.3. Nahrungsergänzungsmittel 95
4.3.1. Pflanzensterine/-stanole 95
4.3.2. Supplemente mit der Omega-3-Fettsäure Docosahexaensäure (DHA) bei FH 97
4.3.3. Omega-3-Fettsäuren bei MFD 98
4.3.4. Supplementierung von mehrfach ungesättigten Fettsäuren (PUFA), Ballaststoffen oder Probiotika bei Hyperlipidämien 100
5. Medikamentöse Maßnahmen 103
5.1. Heterozygote familiäre Hypercholesterinämie (HeFH) 103
5.1.1 Einleitung (Therapieindikation) 104
5.1.2 Statine 109
5.1.3 Ezetimib (Mono- und Kombinationstherapie) 114
5.1.4 PCSK9-Hemmer 117
5.1.5 Gallensäurebinder/Anionenaustauscherharze 120
5.1.6 Fibrate 122

5.1.7 Niacin 123
5.1.8 Neue Moleküle zur Behandlung der HeFH 124
5.2 Bi-allelische Hypercholesterolämie (BiFH) 125
5.3. Multifaktorielle Dyslipidämie (MFD) 129
MFD mit persistierender erhöhter LDL-C mit oder ohne begleitende Hypertriglyzeridämie 130
MFD mit ausgeprägter Hypertriglyzeridämie 131
5.4. Neue Moleküle zur Behandlung der Erhöhung von Lp(a) 132
Abbildung 1: Behandlungsalgorithmus für HeFH mit gesicherter Diagnose 133
Abbildung 2: Behandlungsalgorithmus für multifaktorielle Dyslipidämie (MFD) 134
Abbildung 3: Behandlungsalgorithmus für Bi-allelische Hypercholesterinämie (BiFH) nach Cuchel et al. (Cuchel et al. 2023) 135
III. Zusammensetzung der Leitliniengruppe 136
1. Leitlinienkoordination 136
2. Leitliniensekretariat 136
3. Beteiligte Fachgesellschaften und Organisationen 137
3.1 Mitglieder der Leitliniengruppe 2015 und 2025 137
3.2 Beteiligte Fachgesellschaften und Organisationen an der LL-Entwicklung und -Aktualisierung 2025 138
4. Patientenbeteiligung 142
5. Methodische Begleitung 142
Anhang 143
Literaturverzeichnis 144

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Alle Empfehlungen auf einen Blick 20

Tabelle 2: Charakteristik wichtiger Plasma-Lipoproteine (modifiziert nach (Koletzko 2014; Feingold 2024)) 29

Tabelle 3: Zusammenfassung wichtiger Lipidstoffwechselstörungen bei Kindern und Jugendlichen - Modifiziert nach (Drakopoulou et al. 2013; Expert Panel on Integrated Guidelines for Cardiovascular et al. 2011) 31

Tabelle 4: Unterschiede zwischen Multifaktoriellen Dyslipidämien (MFD) und monogenen Hyperlipidämien hinsichtlich Definition, Prävalenz, Klinik und Lipidprofil 34

Tabelle 5: Sekundäre Dyslipidämien (modifiziert nach (Expert Panel on Integrated Guidelines for Cardiovascular et al. 2011; Koletzko 2014; Zimmermann et al. 2010; Braamskamp et al. 2012; IEMBASE 2025; Lee et al. 2018; Ferreira et al. 2019)) 37

Tabelle 6: Referenzwerte für Gesamtcholesterin, LDL-C, HDL-C im Serum und Triglyzeride (mmol/L [Tabelle A] bzw. mg/dL [Tabelle B]) bei 1-17-jährigen Kindern und Jugendlichen in Deutschland (KiGGS-Studie 2003–2006, n = 14 248). Dargestellt sind Median sowie 5., 95., Perzentilwerte (P5, P95) nach Geschlecht und Altersgruppen nach (Thierfelder et al. 2007) und (Dortschy et al. 2009). Umrechnung: Cholesterin in mg/dL * 0,0259 = mmol/L; Triglyzeride in mg/L * 0,01129=mmol/L 41

Tabelle 7: In Deutschland ausgesprochene Konsensusempfehlungen einer Gruppe von Experten zu körperlicher Aktivität und Inaktivität im Kindes- und Jugendalter (nach Tabelle von Graf et al. (Graf et al. 2017)). 93

Tabelle 8: Übersicht über den Zytochrommetabolismus und mögliche Wechselwirkungen der in der Pädiatrie gebräuchlichen Statine (modifiziert nach DEGAM-Leitlinie Hausärztliche Risikoberatung zur kardiovaskulären Prävention 2024, Version 2.2, (DEGAM 2024)). 113

Tabelle 9: Übersicht über die Zulassungsbedingungen wichtiger bei FH im Kindes- und Jugendalter eingesetzter Medikamente 128

Tabelle 10: Mitglieder der Leitliniengruppe 137

Tabelle 11: Mandatstragende und ihre Stellvertretenden der beteiligten Fachgesellschaften und Organisationen - Aktualisierung 2025 139

Tabelle 12: Themenbezogene Arbeitsgruppen 140

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Behandlungsalgorithmus für HeFH mit gesicherter Diagnose 133

Abbildung 2: Behandlungsalgorithmus für multifaktorielle Dyslipidämie (MFD) 134

Abbildung 3: Behandlungsalgorithmus für Bi-allelische Hypercholesterinämie (BiFH) nach Cuchel et al. (Cuchel et al. 2023) 135

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Erläuterung
ALT	Alanin-Aminotransferase
AST	Aspartat-Aminotransferase
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften
BCRP	Breast Cancer Resistance Protein
BiFH	Biallelische familiäre Hypercholesterinämie
BMI	Body mass index
CAD	Coronary artery disease
CK	Kreatin-Kinase
CRP	C-reaktives protein
CVD	Cardiovascular disease
DEGAM	Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin
DGKJ	Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin e.V.
DGSP	Deutsche Gesellschaft für Sportmedizin und Prävention
DHA	Docosahexaensäure
EAS	European Atherosclerosis Society
FCS	Familiäres Chylomikronämie-Syndrom
FH	Familiäre Hypercholesterinämie
FCHL	Familiär kombinierte Hyperlipidämie
FMD	Flow-mediated dilatation (FMD) = flußvermittelte Vasodilatation der Arteria brachialis
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GOT	Glutamat-Oxalacetat-Transaminase
GPT	Glutamat-Pyruvat-Transaminase
GRADE	Grading of Recommendations Assessment, Development, and Evaluation
HDL-C	High-Density-Lipoprotein
HeFH	Heterozygote familiäre Hypercholesterinämie
HoFH	Homozygote familiäre Hypercholesterinämie
IMT	Intima-Media-Dicke
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KI	Konfidenzintervall
LDL-C	Low-Density Lipoprotein Cholesterin
Lp(a)	Lipoprotein(a)
MCS	Multifaktorielle Chylomikronämie
MFD	Multifaktorielle Dyslipidämie
NICE	National Institute of Clinical Excellence
Non-HDL-C	Non-High Density Lipoprotein Cholesterin
OATP	Organic Anion Transporting Polypeptide
PCSK9	Proprotein-Konvertase Subtilisin Kexin Typ 9
P-gp	permeability glycoprotein
RCT	Randomized Controlled Trial
SÜ	Systematische Übersichtsarbeit
TC	Total Cholesterin
USPSTF	United States Preventive Services Taskforce

Glossar (ausgewählte Begriffe zur Präzisierung in den Leitlinien)

patientenrelevanter Endpunkt

*(*https://www.iqwig.de/sonstiges/glossar/patientenrelevanter-endpunkt.html*, Zugriff am 20.09.2025)*

Patientenrelevante Endpunkte sind Endpunkte, die abbilden, wie ein Patient oder eine Patientin sich fühlt, seine bzw. ihre Funktionen und Aktivitäten wahrnehmen kann oder wie lang er oder sie lebt. Hierunter fallen zum Beispiel die Gesamtsterblichkeit, Herzinfarkte und die gesundheitsbezogene Lebensqualität (siehe auch Zielgrößen).

prädiktive Werte

*(*https://www.iqwig.de/sonstiges/glossar/praediktive-werte.html*, Zugriff am 20.09.2025)*

Prädiktive Werte geben Aufschluss darüber, wie zuverlässig eine bestimmte Diagnose ist.

Der positive prädiktive Wert beschreibt den Anteil der Personen mit positivem Testergebnis, bei denen die gesuchte Krankheit auch tatsächlich vorliegt.

Der negative prädiktive Wert beschreibt den Anteil der Personen mit negativem Testergebnis, die tatsächlich frei von der gesuchten Krankheit sind.

Beide Werte hängen zum einen von der Sensitivität und Spezifität des Diagnoseverfahrens, zum anderen von der Prävalenz der Erkrankung in der untersuchten Gruppe ab.

Rapid Report

*(*https://www.iqwig.de/sonstiges/glossar/rapid-report.html*, Zugriff am 20.09.2025)*

Rapid Report bezeichnet einen Produkttyp des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Rapid Reports werden vorrangig mit dem Ziel erstellt, kurzfristig über relevante Entwicklungen im Gesundheitswesen einschließlich neuer Technologien zu informieren. Dabei ist meist eine schnelle Bearbeitung notwendig. Der Ablauf der Erstellung von Rapid Reports unterscheidet sich von dem der Berichterstellung in 2 wesentlichen Punkten: 1. Es werden keine Berichtspläne und Vorberichte veröffentlicht, 2. Es erfolgt keine Anhörung. Rapid Reports werden im Auftrag des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) oder des Bundesministeriums für Gesundheit (BMG) erstellt.

Sensitivität

*(*https://www.iqwig.de/sonstiges/glossar/sensitivitaet.html*, Zugriff am 20.09.2025)*

Der Begriff Sensitivität (Empfindlichkeit) gibt an, wie zuverlässig ein medizinisches Diagnoseverfahren erkennt, ob man erkrankt ist. Ein Test hat eine hohe Sensitivität, wenn er bei der Suche nach einer bestimmten Krankheit möglichst viele erkrankte Menschen auch als krank erkennt. Das heißt, dass er nur wenige kranke Menschen übersieht.

Spezifität

*(*https://www.iqwig.de/sonstiges/glossar/spezifitaet.html*, Zugriff am 20.09.2025)*

Der Begriff Spezifität gibt an, wie zuverlässig ein medizinisches Diagnoseverfahren erkennt, ob man nicht erkrankt ist. Ein Test hat eine hohe Spezifität, wenn er bei der Suche nach einer bestimmten Krankheit die nicht erkrankten Menschen mit einer hohen Wahrscheinlichkeit auch als nicht erkrankt einstuft. Das heißt, dass er nur sehr wenige Menschen fälschlicherweise für krank hält.

Surrogatendpunkt

*(*https://www.iqwig.de/sonstiges/glossar/surrogatendpunkt.html*, Zugriff am 20.09.2025)*

Endpunkte, die selbst nicht von unmittelbarer Bedeutung für einen Patienten sind, aber mit patientenrelevanten Endpunkten assoziiert sind (zum Beispiel Senkung des Blutdrucks als Surrogatendpunkt für Vermeidung eines Schlaganfalls). Surrogatendpunkte sind oft physiologische oder biochemische Messwerte, die sich relativ schnell und einfach bestimmen lassen.

Surrogatendpunkte werden oft dann eingesetzt, wenn patientenrelevante Endpunkte erst mit einer längeren Verzögerung auftreten. Auch wenn ein Surrogatendpunkt mit einem Endpunkt assoziiert ist, bedeutet das nicht zwangsläufig, dass eine Veränderung des Surrogatendpunkts mit einer gleich gerichteten Veränderung des patientenrelevanten Endpunkts einhergeht. Damit ein Surrogatendpunkt für eine Nutzenbewertung verwendet werden kann, muss letzteres (aus früheren Studien) nachgewiesen sein.

Screening

*(*https://www.gesundheitsinformation.de/glossar/screening.html*, Zugriff am 20.09.2025)*

Ein Screening ist eine Früherkennungsmaßnahme (screening, engl. = Durchsiebung). Es richtet sich an Menschen, die sich nicht krank fühlen, und hat das Ziel, Krankheiten zu entdecken, bevor sie Beschwerden verursachen. Dies soll eine frühzeitige und dadurch erfolgreichere Behandlung ermöglichen. Ein Beispiel für ein Screeningprogramm ist das Röntgen der Brust (Mammografie) zur Früherkennung von Brustkrebs bei Frauen zwischen 50 und 69 Jahren.

Ein populationsweites Screening wird in der Literatur auch als universelles Screening, bevölkerungsweites Screening, generelles Screening oder Massenscreening bezeichnet.

Zur systematischen frühen Identifikation von Personen mit hereditären Fettstoffwechselstörungen, insbesondere der familiären Hypercholesterinämie (FH) existieren verschiedene Strategien. Dazu gehören:

1) Kaskadenscreening

Das Kaskadenscreening folgt der Identifikation eines sogenannten „Indexfalls“, d.h. einer Person in einer Familie, bei der eine FH diagnostiziert wurde. Die Strategie beruht auf der Nachverfolgung von Familienangehörigen des Indexfalls, insbesondere von erstgradigen, aber auch zweit- oder drittgradigen Verwandten (*NICE 2017*). Aufgrund der autosomal-dominanten Vererbung von FH liegt die Wahrscheinlichkeit, bei jedem erstgradigen Verwandten einen weiteren Fall zu identifizieren, bei 50 % (*Louter et al. 2017*), bei zweitgradigen bei 25%.

Beim „reversen Kaskadenscreening“ handelt es sich beim Indexfall um ein Kind, dessen Diagnose einer FH weitere Tests bei Eltern und anderen Familienmitgliedern initiiert (*Kreissl et al. 2019*). Kaskadenscreening kann direkt oder indirekt erfolgen, je nachdem, ob Angehörige direkt durch medizinisches Fachpersonal kontaktiert werden oder ob der Indexfall (oder Sorgeberechtigte/Familienanghörige) selbst Verwandte informieren (*NICE 2017*).

2) Selektives Screening

Das selektive Screening erfolgt in einer Zielgruppe, z. B. eine Lipidtestung wird ausschließlich gezielt bei Hochrisikopersonen angeboten. Bei Kindern und Jugendlichen wird diese Screeninguntersuchung meist im Rahmen regulärer klinischer Versorgung z. B. bei Kindern mit Typ-1 oder Typ-2 Diabetes oder bei Vorsorgeuntersuchungen auf Grund auffälliger Familienanamnese durchgeführt. Kinder mit positiver Familienanamnese für Fettstoffwechselstörungen oder vorzeitige kardiovaskuläre Erkrankungen erhalten anschließend ein Angebot zur Bestimmung der Lipidwerte oder für eine genetische Diagnostik (*Lozano, Henrikson, Dunn, et al. 2016*).

3) Populationsweites Screening

Beim populationsbasierten Screening (auch als „universelles Screening“ bezeichnet) wird der gesamten Bevölkerung in einem bestimmten Alter ein Suchtest auf das Vorliegen einer FH angeboten (*Lozano, Henrikson, Dunn, et al. 2016*), meistens durch eine Messung der Serumlipidkonzentrationen (z. B. Gesamt- oder LDL-Cholesterin), ggf. ergänzt durch eine genetische Testung.

I. Geltungsbereich und Zweck

Zielsetzung und Fragestellung

Hauptziel ist die Aktualisierung und Überarbeitung der 2015 veröffentlichten „S2k-Leitlinien zur Diagnostik und Therapie von Hyperlipidämie bei Kindern und Jugendlichen“ mit Aufwertung auf S3-Leitlinienniveau (evidenz- und konsensbasierte Leitlinie), um evidenzbasierte Empfehlungen zu Diagnostik, Screeningmaßnahmen und Therapie bei Kindern und Jugendlichen mit primär genetischen und sekundären Hyperlipidämien zu erarbeiten, zur Orientierung für Kinderärzte und Kinderärztinnen, Allgemeinärzte und Allgemeinärztinnen und andere Ärzte und Ärztinnen, welche Kinder und Jugendliche mit Hyperlipidämie bzw. Verdacht auf Hyperlipidämie betreuen.

Versorgungsbereich

Diese Leitlinien decken die Bereiche Früherkennung und Prävention, Diagnostik und Therapie ab und können ambulant, stationär sowie teilstationär Anwendung finden. Die Anwendung der Leitlinien ist sowohl für die primärärztliche als auch für die spezialisierte ärztliche Versorgung geeignet.

Patientenzielgruppe

Die Patientenzielgruppe der Leitlinien sind Kinder und Jugendliche mit primär genetischen und sekundären Hyperlipidämien. Die in der Leitlinie angesprochenen Screeningoptionen betreffen asymptomatische Kinder und Jugendliche.

Adressaten

Die Adressaten der Leitlinien sind Kinderärztinnen und Kinderärzte sowie Allgemeinärztinnen und Allgemeinärzte und andere Ärztinnen und Ärzte, welche Kinder und Jugendliche mit Hyperlipidämie bzw. Verdacht auf Hyperlipidämie betreuen und an dieser Leitlinie beteiligt waren.

Weitere Dokumente zu dieser Leitlinie

Die vollständigen Dokumente einer Leitlinie umfassen:

- Leitlinie mit Angaben zu Geltungsbereich, Zweck, Grundlagen, Empfehlungen sowie den Hintergrundtexten zu den Empfehlungen,
- Leitlinienreport mit Angaben zu Interessen und zur Bewertung sowie zum Umgang mit Interessenkonflikten,
- Evidenzreport mit Angaben zur systematischen Literaturrecherche, Literaturauswahl, und Evidenzbewertung (Evidenztabellen).

II. Leitlinien

1. Einleitung

Primär genetische Hyperlipidämien gehören zu den häufigsten angeborenen Stoffwechselstörungen. Die Prävalenz allein der heterozygoten familiären Hypercholesterinämie (FH) wird mit etwa 1:250 bis 1:500 angegeben (*Schwab et al. 2022*; *Beheshti et al. 2020*). Sekundäre Hyperlipidämien treten bei einer Vielzahl angeborener und erworbener Erkrankungen im Kindes- und Jugendalter auf. Unbehandelt führen die FH und andere primär genetische und einige sekundäre Hyperlipidämien zu vermeidbarer Morbidität, stark eingeschränkter Lebensqualität und deutlich reduzierter Lebenserwartung der betroffenen Kinder und Jugendlichen (*Wiegman et al. 2015*). Unbehandelte Männer mit FH tragen bis zum 50. Lebensjahr ein >50%iges Risiko für eine fatale oder nicht fatale kardiovaskuläre Erkrankung, bei unbehandelten Frauen bis zum 60. Lebensjahr ein >30%iges Risiko für ein solches Ereignis (*Marks, Thorogood, Neil, and Humphries 2003*). Mehrere Studien belegen bei FH eine frühzeitige Entwicklung der Atherosklerose (*Tuzcu et al. 2001*; *Joseph et al. 1993*; *McGill et al. 1998*; *Davies 1990*) und die Entstehung von Gefäßläsionen schon im Kindesalter, deren Ausmaß mit der Höhe des LDL-Cholesterins (LDL-C), Non-HDL-Cholesterins (Non-HDL-C) bzw. des LDL-/HDL-Cholesterin-Quotienten assoziiert ist (*McGill et al. 1998*; *Li et al. 2003*; *Newman et al. 1986*; *Klag et al. 1993*; *Strong 1991*; *Zieske et al. 2002*; *Raitakari et al. 2003*; *Stary 1990*). Dagegen bleiben ab dem Kindesalter mit Statinen behandelte FH-Betroffene bis zum 39. Lebensjahr nahezu ohne kardiovaskuläre Ereignisse (*Luirink et al. 2019*). Dementsprechend sollten schwere Formen von Dyslipidämien bereits im Kindes- und Jugendalter evaluiert und behandelt werden (*Koletzko et al. 1992*).

In den vergangenen Jahren haben sich die therapeutischen Optionen bei Dyslipidämien deutlich erweitert. Bei pädiatrischen Patientinnen und Patienten finden sie jedoch bisher nur in geringem Umfang Anwendung. Deshalb waren eine Neubewertung der Datenlage und die Formulierung von Handlungsempfehlungen auf Basis der aktuellen Evidenz dringend notwendig. Des Weiteren bestand Bedarf hinsichtlich einer Orientierung zu Strategien einer verbesserten Erkennung vor allem der primär genetischen Dyslipidämien mit Ausprägung bereits im Kindes- und Jugendalter, da eine bestehende Erkrankung bei einem großen Teil betroffener Kinder und Jugendlicher ohne manifeste Beschwerden nicht diagnostiziert und bekannt ist. In Deutschland wurden deshalb verschiedene Optionen für Screeningstrategien diskutiert und zum Teil auch in Studien evaluiert. Das bestehende Angebot eines Cholesterin-Suchtests bei der Jugendgesundheitsuntersuchung J1 wird allerdings nur von einem kleinen Teil der Population wahrgenommen, und die J1 wurde daher als ein ungünstiger Alterszeitpunkt kritisiert.

Vor diesem Hintergrund ist eine grundlegende Überarbeitung der im Jahre 2015 fertiggestellten S2K-Leitlinie „Diagnostik und Therapie von Hyperlipidämien bei Kindern und Jugendlichen“ (AWMF-Register-Nr. 027-068) mit einer Aufwertung auf ein S3-Niveau notwendig (*AWMF 2023*).

Tabelle 1: Alle Empfehlungen auf einen Blick

	Empfehlungen	Empfehlungsgrad[1]/ Konsensstärke[2]
Diagnostisches Vorgehen		
1	**Empfehlung 3.4.1 (Expertenkonsens [EK]-Empfehlung):** Bei Verdacht auf eine Hyperlipidämie im Kindes- und Jugendalter sollte zur diagnostischen Einschätzung eine Nüchternblutentnahme mit Bestimmung von Gesamtcholesterin, LDL-C, HDL-C, Triglyzeriden und Lp(a) durchgeführt werden. Erhöhte Werte sollten nach 3-4 Wochen kontrolliert werden.	Empfehlungsgrad: Expertenkonsens (EK)-Empfehlung Konsensstärke: Konsens (94%)
Strategien zur frühen Identifikation von familiärer Hypercholesterinämie (FH)		
2	**Empfehlung 3.5.1 (evidenzbasiert, Leitlinienadaptation):** Ein Kaskadenscreening mit Lipidbestimmung und DNA-Testung soll durchgeführt werden, um bei biologischen Verwandten ersten und zweiten Grades sowie, wenn möglich, auch dritten Grades von Betroffenen mit genetisch bestätigter FH das Vorliegen einer FH zu identifizieren. **Evidenzgrundlage:** NICE Leitlinien zur Identifikation und Management von FH 2019 (*NICE 2017*, *2019*) sowie (*Taylor et al. 1993*; *Lee et al. 1998*; *Bhatnagar et al. 2000*; *Umans-Eckenhausen et al. 2001*; *Vergotine et al. 2001*; *Umans-Eckenhausen et al. 2002*; *Van Maarle et al. 2002*; *Thorsson et al. 2003*; *Leren et al. 2008*; *Muir et al. 2010*; *Bell et al. 2015*; *Jannes et al. 2015*; *Marks et al. 2006*; *Hadfield et al. 2009*)	Empfehlungsgrad: A ⇑⇑ (starke Empfehlung) Evidenzqualität: sehr niedrig - moderat Konsensstärke: Starker Konsens (100%)
3	**Empfehlung 3.5.2 (EK-Empfehlung):** Für Kinder und Jugendliche sollte das Angebot eines selektiven FH-Screenings (LDL-C-Bestimmung und ggfs. DNA-Testung) gemacht werden, wenn eine positive Familienanamnese für eine frühzeitige koronare Herzerkrankung vor dem Alter von 55 Jahren (Männer) bzw. 60 Jahren (Frauen) vorliegt.	Empfehlungsgrad: EK-Empfehlung Konsensstärke: Starker Konsens (100%)
4	**Empfehlung 3.5.3.1 (Evidenzbasiertes Statement):** Die vorliegende direkte Evidenz ist unzureichend, um Nutzen und Schaden eines populationsweiten Screenings bei Kindern und Jugendlichen auf FH zu bewerten. Die Auswirkungen einer populationsweiten Screeningkette bei Kindern auf kardiovaskuläre Ereignisse sind nicht evaluiert worden, da solche erst mit einer Latenz von einigen Jahrzehnten auftreten. Für einzelne Screeningbestandteile liegt jedoch indirekte Evidenz vor. **Evidenzgrundlage:**	Evidenzbasiertes Statement; Keine direkte Evidenz verfügbar Konsensstärke: Konsens (94%)

Empfehlungen		Empfehlungsgrad[1]/ Konsensstärke[2]
	(*Lozano, Henrikson, Dunn, et al. 2016*; *Lozano, Henrikson, Morrison, et al. 2016*; *Smith et al. 2016*; *Guirguis-Blake et al. 2023*; *Qureshi et al. 2021*; *IQWiG 2024a*)	
5	**Empfehlung 3.5.3.2 (EK-Empfehlung):** Kindern im Alter von 5-11 Jahren sollte populationsweit ein Screening auf FH angeboten werden. Als Indextest sollte eine Messung von LDL-C vorgenommen werden. Liegt die LDL-C-Konzentration über dem gewählten Grenzwert, sollte zur Diagnosesicherung einer FH eine genetische Analyse erfolgen. Um die wissenschaftliche Grundlage für ein populationsweites FH-Screening bei Kindern und Jugendlichen zu verbessern, sollten Studien durchgeführt werden, die Machbarkeit, Sensitivität und Spezifität, mittelfristige Therapieadhärenz und Therapieeffekte, sowie Kosten-Nutzen-Verhältnis eines populationsweiten FH-Screenings im Vergleich zu alternativen Strategien evaluieren. Es sollte in Studien evaluiert werden, wie Kinder mit deutlich erhöhten LDL-C-Werten, aber ohne genetische Diagnose, behandelt werden sollten (im MFD-Kapitel).	Empfehlungsgrad: EK-Empfehlung Konsensstärke: Konsens (93%) Empfehlungsgrad: EK-Empfehlung Konsensstärke: Starker Konsens (100%) Empfehlungsgrad: EK-Empfehlung Konsensstärke: Starker Konsens (100%)
	Sondervotum der DEGAM und des BVKJ 3.5.3.3 Die DEGAM und der BVKJ sehen bei mangelnder bzw. nicht vorhandener Evidenz und in Übereinstimmung mit den Aussagen des IQWIG-Gutachtens und der USPSTF eine „Sollte-nicht“ – Empfehlung für ein populationsweites Screening auf FH im Kindesalter: *Ein universelles, populationsweites Screening auf FH sollte Kindern im Alter von 5-11 Jahren nicht angeboten werden.* Aufgrund des adressierten Forschungsbedarfs sollte ein solches Screening -wenn überhaupt- nur mit entsprechender Evaluation zum Beispiel im Rahmen einer cluster-randomisierten Studie durchgeführt werden.	
	Sondervotum des DGKJ-Vorstandes 3.5.3.4 Der DGKJ-Vorstand spricht sich gegen die Durchführung eines populationsweiten Screenings auf eine FH bei Kindern aus. Die Empfehlung des DGKJ-Vorstandes lautet: *Ein populationsweites Screening auf FH sollte Kindern im Alter von 5-11 Jahren derzeit nicht angeboten werden.*	

Empfehlungen		Empfehlungsgrad[1]/ Konsensstärke[2]
Nicht-medikamentöse Maßnahmen		
6	**Empfehlung 4.1.1 (evidenzbasiert):** Kindern und Jugendlichen mit familiärer Hypercholesterinämie (FH) sollte eine Gesundheitsverhaltens- und Lebensstilberatung angeboten werden, die eine ausgewogene, gesundheitsförderliche Ernährung, regelmäßige körperliche Aktivität, eine Begrenzung sitzender Tätigkeiten sowie Nichtrauchen adressiert. **Evidenzgrundlage:** (*Guirguis-Blake et al. 2023*; *Kinnear et al. 2020*)	Empfehlungsgrad: B ⇑ (Empfehlung) Evidenzqualität: sehr niedrig Konsensstärke: Konsens (89%)
7	**Empfehlung 4.1.2 (evidenzbasiert):** Kindern und Jugendlichen mit multifaktorieller Dyslipidämie (MFD, alle Formen) sollte eine Gesundheitsverhaltens- und Lebensstilberatung angeboten werden, die eine ausgewogene, gesundheitsförderliche Ernährung, regelmäßige körperliche Aktivität, eine Begrenzung sitzender Tätigkeiten sowie Nichtrauchen adressiert. **Evidenzgrundlage:** (*Guirguis-Blake et al. 2023*; *Shannon et al. 1994*; *The Writing Group for the DISC Collaborative Research Group 1995*; *Obarzanek et al. 2001*)	Empfehlungsgrad: B ⇑ (Empfehlung) Evidenzqualität: Niedrig - moderat Konsensstärke: Starker Konsens (100%)
8	**Empfehlung 4.2.1.1 (EK-Empfehlung):** Bei Hypercholesterinämie sollte die Zufuhr von langkettigen gesättigten Fettsäuren begrenzt (<10% der Energie) und durch ungesättigte Fettsäuren in der Nahrung ersetzt werden.	Empfehlungsgrad: EK-Empfehlung Konsensstärke: Konsens (94%)
9	**Empfehlung 4.2.1.2 (EK-Empfehlung):** Bei Hypertriglyzeridämie (nach Ausschluss eines familiären Chylomikronämie Syndroms) sollte die Zufuhr von Mono- und Disacchariden und raffinierter Stärke begrenzt werden.	Empfehlungsgrad: EK-Empfehlung Konsensstärke: Starker Konsens (100%)
10	**Empfehlung 4.2.2.1 (EK-Empfehlung):** Kinder und Jugendliche mit einer familiären Hypercholesterinämie (FH) bzw. einer multifaktoriellen Dyslipidämie (MFD, alle Formen) sollten entsprechend der generellen Bewegungsempfehlungen täglich 60 bis 90 Minuten bei moderater Intensität körperlich aktiv sein und mindestens 3-mal wöchentlich muskel- bzw. knochenstärkende Aktivitäten durchführen.	Empfehlungsgrad: EK-Empfehlung Konsensstärke: Starker Konsens (100%)
11	**Empfehlung 4.2.2.2 (EK-Empfehlung):**	Empfehlungsgrad: EK-Empfehlung

Empfehlungen		Empfehlungsgrad[1]/ Konsensstärke[2]
	Bei Kindern und Jugendlichen mit familiärer Hypercholesterinämie (FH) oder multifaktorieller Dyslipidämie (MFD, alle Formen) sollte entsprechend allgemeiner Empfehlungen die tägliche Sitzzeit, insbesondere die Nutzung audiovisueller Medien in der Freizeit, begrenzt werden.	Konsensstärke: Konsens (94%)
12	**Empfehlung 4.3.1 (evidenzbasierte Empfehlung):** Die Evidenz für oder gegen den regelmäßigen Verzehr von Produkten mit Pflanzensterinen bei Kindern und Jugendlichen mit familiärer Hypercholesterinämie (FH) ist widersprüchlich, und die Einnahme sollte nicht empfohlen werden. **Evidenzgrundlage:** (*Guirguis-Blake et al. 2023*; *Amundsen et al. 2002*; *de Jongh et al. 2003*; *Gylling et al. 1995*)	Empfehlungsgrad: B ⇑ (Empfehlung) Evidenzqualität: sehr niedrig Konsensstärke: Konsens (89%)
13	**Empfehlung 4.3.2 (evidenzbasiert):** Bei Kindern und Jugendlichen mit familiärer Hypercholesterinämie (FH) sollte eine Einnahme von Supplementen mit der langkettigen Omega-3 Fettsäure Docosahexaensäure (DHA) nicht empfohlen werden. **Evidenzgrundlage:** (*Guirguis-Blake et al. 2023*; *Engler et al. 2005*)	Empfehlungsgrad: B ⇑ (Empfehlung) Evidenzqualität: sehr niedrig Konsensstärke: Starker Konsens (100%)
14	**Empfehlung 4.3.3 (evidenzbasiert):** Bei Kindern und Jugendlichen mit multifaktorieller Dyslipidämie (MFD, alle Formen) sollte eine Einnahme von Supplementen mit Omega-3-Fettsäuren nicht empfohlen werden. **Evidenzgrundlage:** (*Guirguis-Blake et al. 2023*; *Wong et al. 2013*; *Gidding et al. 2014*)	Empfehlungsgrad: B ⇑ (Empfehlung) Evidenzqualität: sehr niedrig Konsensstärke: Starker Konsens (100%)
15	**Empfehlung 4.3.4 (evidenzbasiert):** Kindern und Jugendlichen mit familiärer Hypercholesterinämie (FH) oder multifaktorieller Dyslipidämie (MFD, alle Formen) sollte eine regelmäßige Einnahme von Nahrungsergänzungsmitteln mit mehrfach ungesättigten Fettsäuren (PUFA), Ballaststoffen oder Probiotika nicht empfohlen werden. **Evidenzgrundlage:** (*Verduci et al. 2014*; *Dennison et al. 1993*; *Guirguis-Blake et al. 2023*; *Del Bo et al. 2019*; *Deon et al. 2018*; *Guardamagna et al. 2013*; *Guardamagna et al. 2014*; *Martino et al. 2005*)	Empfehlungsgrad: B ⇑ (Empfehlung) Evidenzqualität: sehr niedrig Konsensstärke: Starker Konsens (100%)
Medikamentöse Maßnahmen		
16	**Empfehlung 5.1.1.1 (evidenzbasiert):**	Empfehlungsgrad: B ⇑ (Empfehlung)

Empfehlungen		Empfehlungsgrad[1]/ Konsensstärke[2]
	Für Kinder mit einer HeFH im Alter von 6-10 Jahren oder älter sollte nach Ausschöpfung der Maßnahmen für einen gesunden Lebensstil empfohlen werden, mit einer medikamentösen Lipidsenkung zu beginnen. **Evidenzgrundlage:** (*Luirink et al. 2019*; *IQWiG 2024b*)	Evidenzqualität: sehr niedrig Konsensstärke: Starker Konsens (100%)
17	**Empfehlung 5.1.1.2 (EK-Empfehlung):** Wenn der LDL-C-Ausgangswert sehr hoch ist oder andere Risikofaktoren wie z.B. eine familiäre Belastung mit vorzeitigen kardiovaskulären Ereignissen und/oder ein erhöhtes Lp(a) vorliegen, kann ein früherer Therapiebeginn (als 6-10 Jahre) und/oder ein tieferer Zielwert erwogen werden. Diese Patienten sollten in einer spezialisierten pädiatrischen Lipidambulanz vorgestellt werden. Es sollte ein LDL-C-Zielwert <3,5 mmol/L (<135 mg/dL) angestrebt werden.	Empfehlungsgrad: EK-Empfehlung Konsensstärke: Starker Konsens (100%) Empfehlungsgrad: EK-Empfehlung Konsensstärke: Konsens (89%)
18	**Empfehlung 5.1.2.1 (evidenzbasiert):** Bei Kindern und Jugendlichen mit HeFH und Indikation zur medikamentösen Therapie sollen Statine als Therapie der ersten Wahl verwendet werden. **Evidenzgrundlage:** (*Braamskamp, Stefanutti, et al. 2015*; *Clauss et al. 2005*; *de Jongh, Ose, et al. 2002*; *Knipscheer et al. 1996*; *McCrindle et al. 2003*; *Stein et al. 1999*; *Wiegman, Hutten, et al. 2004*; *Avis et al. 2010*; *Couture et al. 1998*; *Vuorio et al. 2019*)	Empfehlungsgrad: A ⇑⇑ (starke Empfehlung) Evidenzqualität: niedrig - moderat Konsensstärke: Starker Konsens (100%)
19	**Empfehlung 5.1.2.2 (EK-Empfehlung):** Da Statine über Zytochrome metabolisiert werden, sollte eine mögliche Interaktion mit anderen verordneten Medikamenten bzw. Nahrungsmitteln überprüft werden. Zur Detektion möglicher Nebenwirkungen sollte eine Kontrolle von CK, AST und ALT ca. 6 Wochen nach Therapiebeginn bzw. nach jeder Dosissteigerung und/oder bei klinischen Anzeichen von Nebenwirkungen durchgeführt werden. Bei Verdacht auf Nebenwirkungen, einem Anstieg der Transaminasen auf >3x oberer Normwert und/oder der CK auf >10x oberer Normwert sollte die Statindosis reduziert oder die Behandlung abgesetzt und ggf. die Substanz gewechselt werden.	Empfehlungsgrad: EK-Empfehlung Konsensstärke: Starker Konsens (100%) Empfehlungsgrad: EK-Empfehlung Konsensstärke: Starker Konsens (100%)

Empfehlungen		Empfehlungsgrad[1]/ Konsensstärke[2]
	Aufgrund von Hinweisen auf eine mögliche Feto-/Embryotoxizität sollte unter Statintherapie bei sexuell aktiven Mädchen eine konsequente Antikonzeption erfolgen. Bei bereits eingetretener Schwangerschaft sollte die weitere Therapiestrategie mit einer spezialisierten pädiatrischen Lipidambulanz diskutiert werden.	Empfehlungsgrad: EK-Empfehlung Konsensstärke: Konsens (90%)
20	**Empfehlung 5.1.3.1 (evidenzbasiert):** Bei Kindern und Jugendlichen mit HeFH und Indikation zur medikamentösen Therapie sollte, wenn Statine keine Therapieoption sind, eine Monotherapie mit Ezetimib als Therapie der zweiten Wahl durchgeführt werden. **Evidenzgrundlage:** (*Guirguis-Blake et al. 2023*; *Kusters et al. 2015*) (*https://www.g-ba.de/downloads/83-691-1010/AM-RL-III-Verordnungseinschraenkungen_2025-05-09.pdf*)	Empfehlungsgrad: B ⇑ (Empfehlung) Evidenzqualität: niedrig - moderat Konsensstärke: Starker Konsens (100%)
21	**Empfehlung 5.1.3.2 (evidenzbasiert):** Bei Kindern und Jugendlichen mit HeFH und Indikation zur medikamentösen Therapie sollte bei unzureichendem Therapieerfolg unter Monotherapie mit Statinen eine Kombinationstherapie mit Ezetimib erfolgen. **Evidenzgrundlage:** (*van der Graaf et al. 2008*; *Guirguis-Blake et al. 2023*)	Empfehlungsgrad: B ⇑ (Empfehlung) Evidenzqualität: sehr niedrig - niedrig Konsensstärke: Konsens (90%)
22	**Empfehlung 5.1.4 (evidenzbasiert):** Bei Kindern und Jugendlichen mit HeFH und Indikation zur medikamentösen Therapie sollte eine Behandlung mit PCSK9-Hemmern durchgeführt werden, wenn andere Therapieoptionen keine ausreichende Wirksamkeit gezeigt haben oder nicht vertragen wurden. Die Indikationsstellung für eine Behandlung mit PCSK9-Hemmern sollte durch eine spezialisierte pädiatrische Lipidambulanz erfolgen. Eine Therapiekontrolle sollte nach ca. 3 Monaten durchgeführt werden. **Evidenzgrundlage:** (*Guirguis-Blake et al. 2023*; *Santos et al. 2020*; *Santos, Wiegman, et al. 2024*) (*https://www.g-ba.de/downloads/83-691-1010/AM-RL-III-Verordnungseinschraenkungen_2025-05-09.pdf*)	Empfehlungsgrad: B ⇑ (Empfehlung) Evidenzqualität: niedrig - moderat Konsensstärke: Starker Konsens (100%)
23	**Empfehlung 5.1.5 (evidenzbasiert):** Bei Kindern und Jugendlichen mit HeFH sollte auf eine Behandlung mit Gallensäurebindern verzichtet werden. **Evidenzgrundlage:**	Empfehlungsgrad: B ⇑ (Empfehlung) Evidenzqualität: niedrig

Empfehlungen		Empfehlungsgrad[1]/ Konsensstärke[2]
	(*Tonstad, Knudtzon, et al. 1996*; *Tonstad, Sivertsen, et al. 1996*; *Stein et al. 2010*; *Guirguis-Blake et al. 2023*)	Konsensstärke: Starker Konsens (100%)
24	**Empfehlung 5.1.6 (evidenzbasiert):** Bei Kindern und Jugendlichen mit HeFH sollte auf eine Behandlung mit Fibraten verzichtet werden. **Evidenzgrundlage:** (*Wheeler et al. 1985*; *Guirguis-Blake et al. 2023*)	Empfehlungsgrad: B ⇑ (Empfehlung) Evidenzqualität: sehr niedrig Konsensstärke: Konsens (88%)
25	**Empfehlung 5.1.7 (EK-Empfehlung):** Bei Kindern und Jugendlichen mit HeFH soll auf eine Behandlung mit Niacin verzichtet werden.	Empfehlungsgrad: EK-Empfehlung Konsensstärke: Starker Konsens (100%)
26	**Empfehlung 5.2 (EK- Empfehlung):** Bei Kindern und Jugendlichen mit BiFH oder LDL-C min. 2x > 10,3 mmol/L (400 mg/dL) soll zusätzlich zu den Maßnahmen für einen gesunden Lebensstil umgehend eine Behandlung eingeleitet werden. Diese Behandlung sollte nach folgendem Eskalationsschema bis zum Erreichen des Zielwertes LDL-C < 3,0 mmol/L (< 115 mg/dL) durchgeführt werden (siehe Flussdiagramm): 1. Kombinationstherapie: hochwirksames Statin + Ezetimib 2. PCSK9-Hemmer: Therapieversuch von 8 Wochen, weiterführen bei LDL-C Reduktion > 15%, sonst absetzen 3. ANGPTL3-Inhibitoren 4. Lipoproteinapherese Patienten mit einer BiFH sollten in einem spezialisierten pädiatrischen Lipidzentrum betreut werden. **Begründete Literatur:** (*Cuchel et al. 2023*)	Empfehlungsgrad: EK-Empfehlung Konsensstärke: Starker Konsens (100%)
27	**Empfehlung 5.3 (EK-Empfehlung):** Bei Kindern und Jugendlichen mit MFD kann nach Ausschöpfung der Maßnahmen für einen gesunden Lebensstil und Behandlung von sekundären Lipidstörungen bei persistierender Erhöhung von LDL-C > 4,1 mmol/L (> 160 mg/dL) mit oder ohne begleitender Hypertriglyzeridämie eine medikamentöse Behandlung mit Statinen und/oder Ezetimib analog zu den Empfehlungen zur Behandlung der HeFH (siehe oben) erwogen werden. Zielwert ist ein LDL-C < 3,5 mmol/L (< 135 mg/dL).	Empfehlungsgrad: EK-Empfehlung Konsensstärke: Konsens (88%) Empfehlungsgrad: EK-Empfehlung

Empfehlungen		Empfehlungsgrad[1]/ Konsensstärke[2]
	Bei ausgeprägter Hypertriglyzeridämie (z.B. > 6,78 mmol/L [600 mg/dL]) kann eine Behandlung mit Fibraten erwogen werden.	Konsensstärke: Starker Konsens (100%)

1) Empfehlungsgrad: Empfehlungsgrad A = starke Empfehlung, Empfehlungsgrad B = Empfehlung, Empfehlungsgrad 0 = offene Empfehlung.

Nach dem AWMF-Regelwerk (AWMF 2023) diente die Empfehlungsgraduierung der Darlegung der Einschätzung der Leitliniengruppe, inwieweit die erwünschten Konsequenzen einer Empfehlung gegenüber möglichen negativen Konsequenzen überwiegen. Die Graduierung der Empfehlungen basiert auf der Vertrauenswürdigkeit der identifizierten Evidenz (Evidenzqualität), die im Rahmen einer systematischen Evidenzsuche und -bewertung ermittelt wurde, sowie auf einer strukturierten Nutzen-Schaden-Abwägung. Darüber hinaus wurden ethische, soziale, rechtliche und wirtschaftliche Aspekte, die Werte und Präferenzen der betroffenen Patientinnen und Patienten sowie die Einschätzung der Leitliniengruppe zur Anwendbarkeit und Umsetzbarkeit der Empfehlungen berücksichtigt (AWMF 2023).

Falls keine ausreichende wissenschaftliche Evidenz vorliegt oder eine methodische Unsicherheit besteht, können Empfehlungen auf Expertenkonsens formuliert werden, welche auf der klinischen Erfahrung und dem fachlichen Urteil der beteiligten Expertinnen und Experten basieren. In diesem Fall wird die Empfehlung als „Expertenkonsens“ bezeichnet. Da wissenschaftliche Evidenz durch systematische Evidenzsuche und -bewertung nicht verfügbar ist, werden Expertinnen und Experten eigene, aktuelle unterstützende Argumente bzw. Evidenz einbringen und die EK-Empfehlungen im Hintergrundtext begründen.

2) Konsensstärke: starker Konsens mit >95% der Stimmberechtigten, Konsens mit >75-95% der Stimmberechtigten

Die Abstimmungen sowohl durch Online-Vorabstimmung als auch in den Online-Konsensuskonferenzen erfolgten anonym. Die Ergebnisse der Abstimmung wurden in der Konsensuskonferenz bekannt gegeben. Die Zustimmungen der Delegierten ohne Interessenkonflikte wurden zur Bestimmung der Konsensstärke herangezogen. Zusätzlich wurden die Zustimmungen der Delegierten mit und ohne Interessenkonflikte dokumentiert. Enthaltungen wurden bei der Berechnung der Konsensstärke nicht berücksichtigt.

2. Grundlagen

2.1 Grundlagen des Lipoproteinstoffwechsels

2.1.1 Lipidmetabolismus

Lipoproteine unterschiedlicher Dichteklassen transportieren wasserunlösliche Lipide im Plasma (Tabelle 2). An der Oberfläche lokalisierte Apoproteine tragen gemeinsam mit polaren Lipiden zur Hydrophilität bei und unterstützen die rezeptorvermittelte Gewebeaufnahme.

Exogener Lipidmetabolismus: Nahrungsfette werden nach intestinaler Hydrolyse und Absorption im Darmepithel erneut verestert und vorwiegend als triglyzeridreiche Chylomikronen in die Lymphe und konsekutiv in den Blutstrom abgegeben.

Endogener Lipidmetabolismus: Die Leber synthetisiert u. a. VLDL-Partikel. Die Lipoproteinlipase baut die Triglyzeride der in der Leber synthetisierten VLDL-Partikel analog zum Abbau der Chylomikronen-Triglyzeride ab. Beim VLDL-Katabolismus entstehen in der Zirkulation Intermediate-Density-Lipoproteine (IDL) und daraus weiter cholesterinreiche LDL-Partikel. Nach der Hydrolyse der Triglyzeride in Chylomikronen und VLDL durch die an Kapillarendothelien gebundene Lipoproteinlipase werden die freigesetzten Lipolyseprodukte in die Gewebe aufgenommen. Die resultierenden Chylomikronen- oder VLDL-Remnants werden mittels Apolipoprotein-E an entsprechende Rezeptoren der Leberzellen gebunden, wieder in der Leber aufgenommen und dort metabolisiert.

Proproteinkonvertase PCSK9 (Proproteinkonvertase Subtilisin Kexin Typ 9) bindet an den LDL-Rezeptor und führt zu dessen lysosomaler Degradation. Dadurch sinkt die Aufnahme von LDL-C und dessen Serumkonzentration steigt an (*Schwab et al. 2022*). Genvarianten für PCSK9 zeigten einen loglinearen Zusammenhang zwischen der PCSK9-assoziierten Senkung der LDL-C-Spiegel und einem verringerten Risiko für Herzinfarkt bzw. Tod durch koronare Herzkrankheit (KHK) (*Ference et al. 2016*; *Cohen et al. 2006*). Die Inhibition von PCSK9 kommt bei lipidsenkenden Therapien zum Einsatz.

Die zitierte Studie mit dem Befund eines Zusammenhanges zwischen Einzelnukleotidvarianten, LDL-C-Konzentration und dem Risiko für koronare Herzkrankheit gehört in die Gruppe der Mendelschen Randomisationsstudien (MR-Studien). Als methodischer Hinweis sei erwähnt, dass MR-Studien genetische Varianten untersuchen, um mögliche kausale Zusammenhänge zwischen einem Risikofaktor (hier Serumlipidkonzentration) und einer Erkrankung (hier koronare Herzerkrankung) zu untersuchen (*Jansen et al. 2014*; *Davey Smith et al. 2005*). MR-Studien werden häufig mit dem Ziel der Untersuchung möglicher kausaler Zusammenhänge eingesetzt (*Ference et al. 2016*). MR beruht auf drei grundlegenden Annahmen zu Instrumentvariablen, Relevanz, Unabhängigkeit und Ausschlussbeschränkung. Studien gehen oft davon aus, dass MR-Verzerrungen durch Störfaktoren aufgrund der zufälligen Verteilung genetischer Varianten gemildert werden. Allerdings können aufgrund der verwendeten Daten oder Methoden Verzerrungen in MR-Analysen auftreten. Dazu gehören ein Collider-Bias aufgrund der nicht

zufälligen Auswahl von Teilnehmern für Studienpopulationen zur Durchführung genomischer Assoziationsstudien, indirekte genetische Effekte, und ein Collider-Bias aufgrund von Gen-Umwelt-Interaktionseffekten auf die Exposition in nicht-linearen MR-Analysen (*Hamilton et al. 2025*). MR-Studien belegen deshalb nicht unbedingt einen Kausalzusammenhang.

2.1.2 Wichtige Lipoproteine

Tabelle 2: Charakteristik wichtiger Plasma-Lipoproteine (modifiziert nach (*Koletzko 2014*; *Feingold 2024*))

	Elektrophorese-fraktion	Lipid-anteil	Hauptlipid-komponente	Wichtigste Apoproteine	Bildungs-ort	Funktion
Chylomikronen	Start	98%	Triglyzeride	Apo A-I, A-II, A-IV, Apo B-48, Apo C, Apo E	Darm	Transport exogener Triglyzeride vom Darm ins Blut
Chylomikronen-Remnants			Triglyzeride, Cholesterin	Apo B-48, Apo E		Transport von Cholesterin
VLDL Very Low Density Lipoproteine	Pre-β	90%	Triglyzeride	Apo B-100, Apo C, Apo E	Leber/ Darm	Transport endogener Triglyzeride von der Leber zu extra-hepatischen Geweben
VLDL-Remnants (IDL)			Triglyzeride, Cholesterin	Apo B-100, Apo C, Apo E		Transport von Cholesterin
LDL Low Density Lipoproteine	B	75%	Cholesterin	Apo B-100	Blut/VLDL -Abbau	Cholesterin-transport zu extra-hepatischen Geweben
HDL High Density Lipoproteine	A	50%	Cholesterin, Phospholipide	Apo AI, AII, Apo C ApoE	Leber, Darm*	Cholesterinrück-transport aus Geweben zur Leber
Lp(a) Lipoprotein(a)			Cholesterin	APO B-100, Apo(a)	Leber	pro-inflammatorisch, Fibrinolyse-hemmend

**) in Form von Präkursoren*

2.1.2.1 LDL-Cholesterin

Hohe Plasmakonzentrationen an LDL-C sind mit gehäuftem Auftreten atherosklerotischer Gefäßschäden und frühzeitiger koronarer Herzkrankheit assoziiert (*Daniels et al. 2008*). Mehrere MR-Studien zeigten eine positive Assoziation zwischen genetischen Varianten, die erhöhte Konzentrationen des LDL-C bedingen, und dem Auftreten atherosklerotischer kardiovaskulärer Erkrankungen (ASCVD) und koronarer Herzkrankheit (*Linsel-Nitschke et al. 2008*; *Mortensen et al. 2023*; *Ference et al. 2017*). Die Ergebnisse zeigen einen nicht-linearen Zusammenhang zwischen LDL-C Konzentration und dem ASCVD-Risiko, mit einer deutlich stärkeren Risikosteigerung bei sehr hohen LDL-C-Konzentrationen.

2.1.2.2 HDL-Cholesterin

Leber und Darm synthetisieren cholesterinarmes HDL („nascent HDL“), welches Cholesterin aus den Geweben (und aus VLDL und LDL) aufnimmt und der Leber zuführt. Während niedrige HDL-C Werte konsistent mit einem erhöhten Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen verbunden sind und in epidemiologischen Studien wiederholt protektive Effekte höherer HDL-C-Konzentrationen berichtet wurden, fanden randomisierte Studien zur Steigerung von HDL-C keine schlüssigen Beweise für eine damit verbundene Risikoreduktion (*von Eckardstein et al. 2022*). Auch MR-Studien zeigen keinen kausalen Zusammenhang zwischen genetischen Varianten, die HDL-C erhöhen, und einem Schutz vor koronarer Herzkrankheit (*Voight et al. 2012*).

Sehr hohe HDL-C-Konzentrationen sind offenbar nicht uneingeschränkt vorteilhaft. Sehr hohe HDL-C Werte sind zumeist Folge einer (genetisch-bedingten) HDL-Dysfunktion und daher ein unzureichender Parameter für die Effizienz und die Höhe des reversen Cholesterintransportes (*von Eckardstein et al. 2023*). Neue Studien berichten eine U-förmige Assoziation zwischen HDL-C-Werten und kardiovaskulärem Risiko: Sowohl niedrige (<1,03 mmol/L [<40 mg/dL]) als auch hohe (>2,07 mmol/L [>80 mg/dL]) HDL-C-Werte wurden mit einer erhöhten Sterblichkeit assoziiert: extrem hohe HDL-C-Spiegel wurden mit erhöhtem Risiko für Gesamt- und kardiovaskuläre Mortalität assoziiert, insbesondere bei Männern und Personen mit Hypertonie (*Yi et al. 2021*; *Trimarco et al. 2022*; *Hirata et al. 2018*; *Madsen et al. 2017*; *Liu et al. 2022*; *Mørland et al. 2023*; *Zhang et al. 2023*).

2.1.2.3 Non-HDL-Cholesterin

Non-HDL-C (Gesamtcholesterin minus HDL-C) umfasst auch VLDL-Remnants. Non-HDL-C zeigte in einigen Studien eine bessere Prädiktion des kardiovaskulären Risikos als LDL-C, insbesondere bei Personen mit normalen LDL-C, aber erhöhtem Non-HDL-C (*Wu, Juonala, et al. 2024*). Anhaltend erhöhte Non-HDL-C-Werte von der Kindheit bis zum Erwachsenenalter sind mit einem im Mittel erhöhten Risiko für spätere kardiovaskuläre Ereignisse assoziiert. Diejenigen Gruppen, bei denen sich Non-HDL-C-Werte vom Kindesalter bis zum Erwachsenenalter normalisieren, zeigten ein ähnliches Risiko wie Personengruppen, die nie dyslipidämisch waren. Dies deutet darauf hin, dass Maßnahmen zur Vorbeugung und Senkung konstant erhöhter Non-HDL-C-Werte in der Kindheit dazu beitragen könnten, vorzeitige kardiovaskuläre Ereignisse zu verhindern (*Wu, Jacobs, et al. 2024*). Zu dieser Fragestellung liegen jedoch keine belastbaren Daten aus kontrollierten Interventionsstudien vor.

2.1.2.4 Lipoprotein(a)

Lipoprotein(a) (Lp(a)) ist ein dem LDL-Partikel ähnliches Partikel, das ebenso als Grundstruktur ein Apolipoprotein B 100 trägt sowie zusätzlich eine schwanzähnliche Struktur, das Apolipoprotein a (apo a) enthält (*Laufs 2024*). Der Lp(a)-Spiegel ist fast vollständig genetisch determiniert. Adulte Werte werden meist mit 5 Jahren erreicht, für einen möglichen Anstieg bis ins Erwachsenenalter liegen kontroverse Daten vor (*de Boer et al. 2022*; *Sturzebecher et al. 2024*; *Kronenberg et al. 2022*). Lp(a) wirkt proinflammatorisch und proatherogen. Mit einer Lp(a)-Erhöhung assoziiert ist ein erhöhtes Risiko für koronare Herzkrankheit, periphere

arterielle Verschlusskrankheit, ischämische Schlaganfälle sowie Aortenklappenstenosen (*Laufs 2024*). MR-Studien zeigten eine Assoziation zwischen erhöhten Lp(a)-Werten und den Risiken für koronare Herzkrankheit, periphere arterielle Verschlusskrankheit, Aortenstenose, Aortenaneurysmen (AA) und ischämischen Schlaganfall (*Wang et al. 2022*; *Zeng et al. 2022*). Für Erwachsene mit Dyslipidämien wird eine einmalige Bestimmung des Lp(a)-Spiegels zur Identifikation eines mit einer Lp(a)-Erhöhung verbundenen kardiovaskulären Risikos empfohlen. Bei Kindern ist eine Lp(a)-Erhöhung häufig klinisch unauffällig, mit der Ausnahme eines erhöhten Risikos für einen ischämischen Schlaganfall (*Kronenberg et al. 2022*). Aufgrund der strukturellen Ähnlichkeit mit Plasminogen wurde Lp(a) als Risikoindikator für thrombotische Ereignisse diskutiert, was mit epidemiologischen und genetischen Daten jedoch nicht bestätigt werden konnte (*Kronenberg et al. 2022*). Remnant-Cholesterin (RC), das den Cholesteringehalt in Chylomikronen, Chylomikronenresten, Lipoproteinen sehr niedriger Dichte (VLD) und Lipoproteinen mittlerer Dichte (MDL) einschließlich Lp(a) umfasst, wurde bei Erwachsenen als Risikoindikator für ASCVD identifiziert. Eine MR-Studie fand genetische Varianten, die erhöhtes RC bedingen, mit dem Risiko von koronarer Herzerkrankung und Schlaganfall assoziiert (*Navarese et al. 2023*).

Tabelle 3: Zusammenfassung wichtiger Lipidstoffwechselstörungen bei Kindern und Jugendlichen - Modifiziert nach (*Drakopoulou et al. 2013*; *Expert Panel on Integrated Guidelines for Cardiovascular et al. 2011*)

Primäre Stoffwechselstörungen	Genetische Defekte	Lipid-, Lipoprotein-Abnormalität
Monogene Hyperlipidämien		
Familiäres Chylomikronämie-Syndrom (FCS)	↓ LPL oder ApoC-II, APOA5, LFM1, GPIHBP1	↑Triglyzeride, ↑ Chylomikronen, ↓HDL-C
Familiäre Hypercholesterinämie (FH)		
biallelische Form (früher homozygot)	↓↓ LDLR, APOB, ↑PCSK9↓LDLRAP1	↑↑ LDL-C
heterozygote Form[a]	↓ LDLR, APOB, ↑PCSK9,	↑ LDL-C
Familiäre Dysbetalipoproteinämie, (TC: 6,5-13 mmol/L [250–500 mg/dL]; TG: 2,8-6,8 mmol/L [250–600 mg/dL])	Defekt der Apo-E Synthese	↑ IDL, ↑ LDL-C, ↑ Triglyzeride, ↓ HDL-C, ↑ Chylomikronen-Remnants
Multifaktorielle Dyslipidämie (MFD)		
MFD mit erhöhtem LDL-C	polygen	↑ LDL-C
MFD mit erhöhten TG	polygen	↑ VLDL, ↑Triglyzeride, ↑Chylomikronen ↓ HDL-C
MFD mit kombinierter Hyperlipidämie	polygen	↑ LDL-C, ↑ VLDL-C, ↑ Triglyzeride ↓ HDL-C

2.2 Primär genetische Hyperlipidämien

2.2.1 Familiäre Hypercholesterinämie (FH)

Die familiäre Hypercholesterinämie (FH) ist eine in der Regel autosomal-dominant vererbte Krankheit, die zu einer eingeschränkten zellulären, vor allem hepatischen Aufnahme von LDL-C führt. Sie ist bedingt durch Mutationen im Gen des LDL-Rezeptors (*LDLR*, häufig loss-of-function-Mutationen), von Apolipoprotein B (*APOB*, eingeschränkte Rezeptoraffinität) oder Proproteinkonvertase Subtilisin/Kexin Typ 9 (*PCSK9*, Gain-of-function-Mutationen). Bei 80-90% der Betroffenen liegen offenbar pathogene Varianten im *LDLR*-Gen vor, in ca. 5% ist das *APOB*-Gen und in ca. 1-2% das *PCSK9*-Gen betroffen (Schwab et al. 2022).

Die heterozygote Form der FH (HeFH) ist eine der häufigsten kongenitalen Stoffwechselstörungen, mit einer Prävalenz von ungefähr 1:250 bis 1:500 (Schwab et al. 2022; Beheshti et al. 2020). Bereits in der frühen Kindheit kommt es zu einer starken Erhöhung des Cholesterins und des LDL-C (LDL-C typischerweise > 5 mmol/L [> 190 mg/dL])(Wiegman et al. 2015). Unbehandelt führt diese Stoffwechselstörung abhängig von der Höhe des LDL-C zu vorzeitiger Entwicklung von Atherosklerose und einem stark erhöhten Risiko für das Auftreten atherosklerotischer Herz-Kreislauferkrankungen (Schwab et al. 2022; Wiegman et al. 2015).

Die seltene biallelische (homozygote oder compound-heterozygote bzw. doppelt heterozygote) Form der FH (biFH, globale Prävalenz etwa 1:160.000 bis 1:300.000) (Cuchel et al. 2023) ist charakterisiert durch massiv erhöhtes LDL-C (typischerweise >10 mmol/L [>400 mg/dL]). Es liegen biallelische monogene pathogene Varianten in homozygoter bzw. compound-heterozygoter Form (im *LDLR*-, *APOB*- oder *PCSK9*-Gen) oder heterozygote Varianten in ≥ 2 Genen vor. Andere genetische Varianten, wie z.B. biallelische pathogene Varianten im *LDLRAP1*-Gen (LDL-R assoziiertes Protein) sind sehr selten (Cuchel et al. 2023). Bei der biallelischen Form können Hauterscheinungen beispielsweise in Form von Xanthomen gelegentlich bereits in den ersten Lebensmonaten und häufig vor dem 10. Lebensjahr auftreten, wobei auch ein späteres Auftreten das Vorliegen einer biallelischen Form nicht ausschließt (Wiegman et al. 2015). Xanthome manifestieren sich bei der FH als subkutane Xanthome oder Sehnenxanthome der Strecksehnen (z.B. Achillessehnen-Xanthome). Zudem können Xanthelasmen an den Augenlidern oder Arcus lipoides corneae auftreten, wobei letztere im Kindesalter sehr selten sind. Ohne frühzeitige Diagnosestellung und Therapie tritt bei betroffenen Patienten mit der biallelischen Form ein Myokardinfarkt oft schon vor dem 20. Lebensjahr, in seltenen Fällen sogar schon vor dem 5. Lebensjahr auf (Widhalm et al. 2011).

2.2.2 Familiäres Chylomikronämie-Syndrom (FCS)

Das Chylomikronämie-Syndrom ist durch schwere Hypertriglyzeridämie (Triglyzeride nüchtern > 10 mmol/L (> 885 mg/dL) und den Nachweis von Chylomikronen im Nüchternplasma (nach 12-bis 14-stündiger Nahrungskarenz) charakterisiert. Das FCS ist eine seltene monogene Krankheit (Prävalenz etwa 1-2:1.000.000) mit in der Regel autosomal-rezessivem Erbgang, die zu einer gestörten Synthese oder Funktionsfähigkeit der Lipoproteinlipase (LPL) führt, weshalb

Chylomikronen nicht effektiv abgebaut werden können. Am häufigsten ist das *LPL*-Gen betroffen (80%, LPL-Defizienz). Darüber hinaus sind pathogene Varianten in vier weiteren Genen bekannt (*APOC2*-Gen, *APOA5*-Gen, *LFM1*-Gen und *GPIHBP1*-Gen), die ebenfalls die Funktionsfähigkeit der LPL beeinträchtigen (Schwab et al. 2022; Goldberg et al. 2020; Stroes et al. 2017). Beim FCS treten bereits im frühen Kindesalter exzessive Hypertriglyzeridämien auf, welche eruptive Xanthome im Gesicht und am Körper verursachen können. Weitere Symptome, die bereits im Kindes- und Jugendalter auftreten können, sind Hepatosplenomegalie und Lipemia retinalis (Stroes et al. 2017). Bei Triglyzeridkonzentrationen > 10 mmol/L (> 885 mg/dL) im Serum/Plasma besteht ein erhöhtes Pankreatitisrisiko (Mach et al. 2019; Goldberg et al. 2020). Pankreatitiden können sich sowohl in akuten lebensbedrohlichen Ereignissen als auch durch wiederkehrende Episoden rezidivierender Bauchschmerzen manifestieren. Ein moderat erhöhtes Atheroskleroserisiko aufgrund des veränderten Lipidprofils ist beschrieben (Schwab et al. 2022). Nicht selten zeigt sich bei der Blutentnahme eine ausgeprägte Lipämie: Steht die Blutprobe einige Zeit, trennt sich nach Sedimentation der Erythrozyten das lipämische Serum ab, auf dem die Chylomikronen als deutlich sichtbare Fettschicht schwimmen.

2.2.3 Familiäre Dysbetalipoproteinämie

Diese autosomal-rezessiv vererbte Krankheit beruht überwiegend auf einer in der Population vergleichsweise häufigen pathogenen Variante im *APOE*-Gen, dem sogenannten ApoE2-Allel (ApoE2/2 Homozygotie) (Prävalenz 1:2.000). Aufgrund des defekten Abbaus von VLDL- und Chylomikronen-Remnants kommt es zur Akkumulation von Remnant-Lipoproteinen. Das Risiko für Atherosklerose ist deutlich erhöht. Für die klinische Manifestation bedarf es häufig zusätzlicher Faktoren (z.B. Dyslipidämie, Adipositas, Diabetes mellitus). Pathognomonisch sind Xanthome im Bereich der Palmarlinien und anderen Körperregionen.

2.2.4 Sitosterolämie (Phytosterolämie)

Bei dieser sehr seltenen, autosomal-rezessiv vererbten Krankheit werden pflanzliche Sterole (Sitosterol, Campesterol, u.a.) vermehrt im Darm aufgenommen und in geringerem Maße über die Galle ausgeschieden (Prävalenz 1:1.000.000). Zugrunde liegen Mutationen in den beiden ATP-binding cassette (ABC) Transportern (obligates Heterodimer aus ABCG5 oder ABCG8), deren Expression nahezu ausschließlich in der Leber (Hepatozyten) und im Dünndarm (apikale Membran der Darmschleimhautzellen) erfolgt (Berge 2003). Es kommt zu einer Akkumulation von pflanzlichen Sterolen in Plasma und Gewebe.

Ab dem Vorschulalter, mitunter bereits ab dem ersten Lebensjahr (Park et al. 2014), treten Xanthome (z.B. über Ellenbogen, Knie), Xanthelasmen (aufgrund der sekundären Hypercholesterinämie) (Veit et al. 2019) und eine ausgeprägte, frühzeitig manifeste Atherosklerose mit deutlich erhöhtem Myokardinfarktrisiko schon im Kindes- und Jugendalter auf. Einige Patienten zeigen eine milde Hämolyse, Thrombozytopenie, gelegentlich abnormale Leberfunktionstests und eine Splenomegalie. Auch Arthralgien und Arthritiden können auftreten (Tsubakio-Yamamoto et al. 2010). Die regelmäßig auftretende Hypercholesterinämie ist meist sekundär und geht nach Absenkung der Plasma-Sitosterole

zurück. Die Diagnose kann durch massenspektrometrischen Nachweis der im Plasma erhöhten Sitosterole sowie durch den Nachweis der zugrundeliegenden Mutation(en) im *ABCG5*- und/oder *ABCG8*-Gen gesichert werden.

2.3 Multifaktorielle Dyslipidämien (MFD)

Multifaktorielle Dyslipidämie ist ein Überbegriff für Fettstoffwechselstörungen, die nicht auf monogene Ursachen zurückzuführen sind, wie z. B. die FH (*Truthmann et al. 2024*; *Saeed et al. 2021*; *Guirguis-Blake et al. 2023*; *Civeira et al. 2022*). Sie sind stattdessen durch ein komplexes Zusammenspiel von genetischen Faktoren, Lebensstil- sowie Umweltfaktoren und metabolischen Veränderungen wie Insulinresistenz bedingt (*Berberich et al. 2022*; *Lozano, Henrikson, Morrison, et al. 2016*; *Lazarte et al. 2020*). Unter klinischen Gesichtspunkten lassen sich multifaktorielle Dyslipidämien in drei Hauptformen kategorisieren, die auch in der Literatur mit spezifischeren Bezeichnungen beschrieben sind und entsprechend nachfolgend im Text verwendet werden:

- MFD mit erhöhtem LDL-C = polygene Hypercholesterinämie = multifaktorielle isolierte Hypercholesterinämie
- MFD mit erhöhten Triglyzeriden = Hypertriglyzeridämie und multifaktorielle Chylomikronämie
- MFD mit erhöhten Konzentrationen sowohl von LDL-C als auch von Triglyzeriden = gemischte Hyperlipidämie = multifaktoriell kombinierte Hyperlipidämie

Zu den fördernden Umwelt- und Ernährungsfaktoren zählen unter anderem eine hohe Ratio an zugeführten gesättigten zu ungesättigten Fettsäuren, körperliche Inaktivität sowie Übergewicht (*Berberich et al. 2022*). Auf genetischer Ebene spielen eine Vielzahl von Varianten in unterschiedlichen Genen mit einer vergleichsweise niedrigen pathophysiologischen Effekthöhe im Sinne eines polygenen Risikos eine Rolle (*Lazarte et al. 2020*; *Sharifi et al. 2017*; *Berberich et al. 2022*). Die unter dem Überbegriff MFD zusammengefassten Fettstoffwechselstörungen, wie die multifaktorielle isolierte Hypercholesterinämie, Hypertriglyzeridämie, multifaktorielle Chylomikronämie und multifaktoriell kombinierte Hyperlipidämie, haben teilweise gemeinsame genetische wie auch exogene Ursachen, unterscheiden sich aber auch in ihrer spezifischen klinischen und laborchemischen Präsentation, Ätiologie, den assoziierten Risiken und der Therapie.

Tabelle 4: Unterschiede zwischen Multifaktoriellen Dyslipidämien (MFD) und monogenen Hyperlipidämien hinsichtlich Definition, Prävalenz, Klinik und Lipidprofil

	Multifaktorielle Dyslipidämien	**Monogene Hyperlipidämien**
Definition	Kombination genetischer- und Umweltfaktoren *(Berberich et al. 2022)*	Pathogene Varianten bei FH vorwiegend im *LDLR*, *APOB, LDLRAP1* oder *PCSK9* Gen (*Wiegman et al. 2015*), bei FCS im *LPL, APOC2, APOA5, LFM1* und *GPIHBP1* Gen

	Multifaktorielle Dyslipidämien	Monogene Hyperlipidämien
Prävalenz	Isolierte Hypercholesterinämie: 4.8%- 12.3% (Lozano et al. 2016) Familiär kombinierte Hyperlipidämie: 1:100- 1:200 (*Taghizadeh et al. 2022*). MCS: 1:600 (*Paquette et al. 2022*)	Weniger häufig heterozygote FH (1:250 - 1:500) (*Beheshti et al. 2020*), selten homozygote FH (1:160.000-1:300000), sehr selten FCS (1:1.000.000)
Klinik und Lipidprofil	Lipidprofil (Cholesterin, LDL-C, Apolipoprotein B, Triglyzeride, VLDL-C, IDL-C) (*Berberich et al. 2022*; *Lozano, Henrikson, Morrison, et al. 2016*) und Familienanamnese	Familien- und Eigenanamnese, Phänotyp, klinische Befunde, Lipidprofil (Gesamt-Cholesterin, LDL-C (*Medeiros et al. 2014*), Apolipoprotein B bei FH, Triglyzeride, VLDL-C, IDL-C und Chylomikronen bei FCS, Phytosterole bei Sitosterolämie) und ggf. genetische Testung (*Wiegman et al. 2015*)
Kardiovaskuläres Risiko	Mäßig bis stark erhöht abhängig von Blutfettkonzentrationen, erhöht sich durch weitere Risikofaktoren	Stark erhöht bei heterozygoter FH, massiv erhöht bei biallelischer FH, stark erhöht bei Sitosterolämie, unklar bei FCS

2.3.1 MFD mit erhöhtem LDL-Cholesterin

Das Vorliegen einer MFD mit isolierter Hypercholesterinämie wird angenommen, wenn bei Kindern LDL-C-Werte ≥ 95. Perzentile (s. Tabelle 5 des Kapitels Diagnostisches Vorgehen) oder non-HDL-C-Werte ≥ 4,1 mmol/L (≥ 160 mg/dL) gemessen werden, ohne dass Kriterien für eine primäre (monogene) oder sekundäre Hypercholesterinämie erfüllt sind (*Civeira et al. 2022*). Charakteristisch für diesen Phänotyp sind genetische Faktoren, wie eine höhere Anzahl von Einzelnukleotidpolymorphismen (SNPs), die den LDL-C-Spiegel erhöhen. Diese genetische Prädisposition kann durch Lebensstilfaktoren wie Übergewicht, Bewegungsmangel oder unausgewogene Ernährung (*Civeira et al. 2022*) potenziert werden.

Bei der polygenen Hypercholesterinämie ist die Hypercholesterinämie in der Regel moderater ausgeprägt als bei der monogenen FH, typischerweise mit LDL-C-Werten im Bereich von 3,4-4,9 mmol/L (130-194 mg/dL) (*Berberich et al. 2022*). In seltenen Fällen kann die kumulative Wirkung polygener LDL-C-erhöhender Varianten sowie nicht-genetischer Faktoren jedoch dazu führen, dass LDL-C-Konzentrationen das für monogene FH typische Niveau erreichen (*Sharifi et al. 2019*).

2.3.2 MFD mit erhöhten Triglyzeriden

In Beobachtungsstudien bei Erwachsenen sind erhöhte Triglyzeridkonzentrationen mit einem erhöhten Risiko für eine koronare Herzkrankheit assoziiert (*Miller et al. 2011*; *Chapman et al.*

2011). Auch eine chronische Hypertriglyzeridämie im Kindesalter wird mit kardiovaskulären Erkrankungen (CVD) im jungen Erwachsenenalter in Zusammenhang gebracht (Morrison et al. 2009). Es ist unklar, ob erhöhte Triglyzeride per se atherogen sind, oder vielmehr aufgrund ihrer Assoziation mit atherogenen Restpartikeln und Apo CIII sowie weiteren Risikofaktoren wie Übergewicht, Adipositas, Insulinresistenz und diabetischer Stoffwechsellage einen wichtigen Biomarker für das CVD-Risiko darstellen (Chapman et al. 2011). Einige familiäre Störungen des Triglyzeridstoffwechsels mit Nüchterntriglyzeridspiegeln > 10-11,3 mmol/L (> 885-1000 mg/dL) sind mit einem erhöhten Risiko für Pankreatitis verbunden (Chapman et al. 2011). Seltene Mutationen im Gen, das für Apolipoprotein C3 (*APOC3*) kodiert, und die mit niedrigeren Triglyzeridwerten im Plasma verbunden sind, waren mit einem verminderten Risiko assoziiert, an einer koronaren Herzkrankheit zu erkranken (Crosby et al. 2014).

In der klinischen Praxis gilt eine Hypertriglyzeridämie als leicht bis moderat, wenn die Triglyzeridkonzentration < 11,3 mmol/L (< 1000 mg/dL) liegt. Erreichen die Nüchtern-Triglerzidwerte jedoch ≥ 11,3 mmol/L (≥ 1000 mg/dL), spricht man von einer schweren Hypertriglyzeridämie, die auf ein familiäres FCS oder MCS hinweisen kann (Shah et al. 2015).

2.3.2.1 Familiäre Hypertriglyzeridämie

Die Familiäre Hypertriglyzeridämie beruht vorwiegend auf verschiedenen Genveränderungen sowie dem zusätzlichen Auftreten von nicht-genetischen Faktoren wie Hyperinsulinismus und Adipositas (Prävalenz 1:100-1:500) (Schwab and Doerfer 2022). Es kommt zu einer Erhöhung der VLDL-Partikel mit resultierender Hypertriglyzeridämie. Die Erkrankung manifestiert sich oft erst in der Adoleszenz oder im jungen Erwachsenenalter. Die Triglyzeridwerte sind meist mäßig erhöht (2,3-5,7 mmol/L [200-500 mg/dL]), bei Werten > 10-11,3 mmol/L (> 885-1000 mg/dL) besteht ein erhöhtes Pankreatitisrisiko (Chapman et al. 2011).

2.3.2.2 Multifaktorielles Chylomikronämie-Syndrom (MCS)

Das MCS ist die häufigste Ursache für eine schwere Hypertriglyzeridämie und Chylomikronämie (Paquette et al. 2022) und geht mit erhöhten Chylomikronen, VLDL-C, Intermediate Density Lipoprotein (IDL-C) und Restpartikeln einher. Mit einer Prävalenz von etwa 1:600 tritt das MCS rund 50-100-mal häufiger auf als das FCS (Dron et al. 2020). Charakteristisch für das MCS sind schwankende Triglyzeridspiegel. Ursächlich sind mehrere häufige genetische Varianten mit geringem Einzeleffekt, die entweder zu einer gesteigerten Triglyzeridproduktion, einer reduzierten Clearance, oder beidem führen. Die phänotypische Ausprägung einer schweren Hypertriglyzeridämie bei MCS wird häufig durch einen oder mehrere sekundäre, nicht-genetische Faktoren – wie beispielsweise Diabetes mellitus, Adipositas oder Medikamente – ausgelöst oder verstärkt (Lazarte et al. 2020; Paquette et al. 2022).

Anders als das FCS manifestiert sich das MCS in der Regel erst im Jugend- oder jungen Erwachsenenalter und nicht bereits in der frühen Kindheit (Paquette et al. 2022). Die klinische Manifestation des MCS fällt trotz vergleichbarer Triglyzeridkonzentrationen typischerweise milder aus als beim FCS. Beschwerden wie Abdominalgien und Pankreatitiden treten seltener auf (Paquette et al. 2022). Kardiometabolische Risikofaktoren wie ein erhöhter BMI oder eine

erhöhte Nüchternglukose liegen beim MCS deutlich häufiger vor (*Paquette et al. 2022*). Da beim MCS der VLDL-Abbau nur teilweise beeinträchtigt ist, sind ApoB-Werte typischerweise höher (*Lazarte et al. 2020*; *Paquette et al. 2022*). ApoB-Grenzwerte zwischen 0,75-0,9 g/L können dazu dienen, Patienten und Patientinnen mit FCS von solchen mit MCS abzugrenzen (*Paquette et al. 2022*).

2.3.3 MFD mit erhöhten Konzentrationen sowohl von LDL-Cholesterin als auch von Triglyzeriden

Bei der kombinierten Hyperlipidämie ist das kardiovaskuläre Risiko abhängig von LDL-C Konzentrationen erhöht, je nach Lipidprofil auch das Pankreatitisrisiko. Die familiäre kombinierte Hyperlipidämie (FHCL) ist durch erhöhte VLDL- und LDL- sowie erniedrigte HDL-Werte mit gesteigerten Serumcholesterin- und Triglyzeridkonzentrationen charakterisiert, die sich im jugendlichen oder frühen Erwachsenenalter manifestieren (Prävalenz 1:100-1:200) (*Taghizadeh et al. 2022*; *Lazarte et al. 2020*). Die multifaktorielle Störung mit Dyslipoproteinämie sowie häufig zusätzlich bestehenden risikoerhöhenden Komorbiditäten (Adipositas, Insulinresistenz, Diabetes, Hypertonie, metabolisches Syndrom) ist mit einem erhöhten Risiko für frühzeitige kardiovaskuläre Erkrankungen und Atherosklerose assoziiert, wobei das individuelle Risiko mit dem Ausmaß der LDL-Hypercholesterinämie sowie Hypertriglyzeridämie korreliert (*Lazarte et al. 2020*).

2.4 Sekundäre Hyperlipidämien

Sekundäre Hyperlipidämien kommen bei Kindern relativ häufig vor (**Tabelle 4**).

Das Vorliegen einer sekundären Hyperlipidämie muss bei der diagnostischen Evaluierung einer Hyperlipidämie ausgeschlossen werden (*Watts et al. 2013*; *Watts et al. 2011*; *Koletzko 2014*; *Watts et al. 2012*). Oftmals können sekundäre Hyperlipidämien durch die Behandlung der Grunderkrankung oder durch Weglassen der auslösenden Substanz beeinflusst werden. Für eine eingehende Diskussion der jeweiligen Krankheitsbilder und des Vorgehens bei der entsprechenden Hyperlipidämie wird auf die entsprechenden krankheitsbezogenen Leitlinien und Empfehlungen verwiesen.

Tabelle 5: Sekundäre Dyslipidämien (modifiziert nach (*Expert Panel on Integrated Guidelines for Cardiovascular et al. 2011*; *Koletzko 2014*; *Zimmermann et al. 2010*; *Braamskamp et al. 2012*; *IEMBASE 2025*; *Lee et al. 2018*; *Ferreira et al. 2019*))

		TG-Spiegel	Chol- Spiegel	HDL-Spiegel	LDL-Spiegel
Metabolisch	Glycogenose Typ I	TG↑↑		HDL↓	
	Glycogenose Typ III und IV	TG↑	TChol↑	HDL↓	LDL↑
	Akute intermittierende Porphyrie	TG↑	TChol↑	HDL↓	LDL↑
	CDG IIo (*CCDC115*-Gen)		TChol↑		LDL↑
	COG4-CDG		TChol↑		LDL↑
	GALNT2-CDG			HDL↓	
	Citrin Defizienz (FTTDCD-Form)	TG↑	TChol↑	HDL↓	LDL↑
	Smith-Lemli-Opitz Syndrom		TChol↓		LDL↓

		TG-Spiegel	Chol- Spiegel	HDL-Spiegel	LDL-Spiegel
	Lysosomale saure Lipase-Defizienz (Wolman-Krankheit)	TG↑	TChol↑	HDL↓	LDL↑
	Metabolisches Syndrom	TG↑		HDL↓	LDL↑↓
Endokrinologisch	Hypothyreose	TG↑	TChol↑	HDL↓	LDL↑
	Hyperthyreose		TChol↓		LDL↓
	Hypophyseninsuffizienz	TG↑	TChol↑	HDL↓	LDL↑
	Typ 1-Diabetes mellitus	TG↑	TChol↑	HDL ↓	LDL↑
	Typ 2-Diabetes mellitus	TG↑-↑↑		HDL↓	LDL↑-↑↑/↓
	Cushing Syndrom	TG↑	TChol↑	HDL↓	LDL↑-↑↑
	PCO-Syndrom		TChol↑	HDL↓	LDL↑
Nephrologisch	Chronische Nierenerkrankung	TG↑-↑↑	TChol↑	HDL↓	LDL↑
	Nephrotisches Syndrom	TG↑-↑↑	TChol↑	HDL↓	LDL↑-↑↑
Hepatologisch / Gastroenterologisch	Hepatitis	TG↑	TChol↑	HDL↓	LDL↑
	Obstruktive Lebererkrankung/Cholestase	TG↑	TChol↑	HDL↓	LDL↑
	Hepatom		TChol↑		LDL↑
	Alagille-Syndrom	TG↑	TChol↑	HDL↓	LDL↑
	Malresorption		TChol↓		LDL↓
	Pankreatitis	TG↑-↑↑		HDL↓	
Rheumatologisch / Immunologisch / Infektiologisch	Systemischer Lupus erythematodes	TG↑↑		HDL↓	
	Rheumatoide Arthritis	TG↑		HDL↓	LDL↑
	Monoklonale Gammopathie/ Plasmozytom	TG↑	TChol↓	HDL↓	LDL↑ oder normal
	Lymphom	TG↑	TChol↑	HDL↓	LDL↑
	HIV	TG↑	TChol↓	HDL↓	LDL↑
	Sepsis	TG↑		HDL↓	
Sonstiges	Schwangerschaft	TG↑	TChol↑	HDL↓	LDL↑
	Adipositas	TG↑-↑↑		HDL↓	LDL↑-↑↑
	Anorexia nervosa	TG↑	TChol↑	HDL↓	LDL↑↑
	Unterernährung – Malnutrition			HDL↓	
	Mangel an körperlicher Aktivität			HDL↓	
	Idiopathische Hyperkalzämie	TG↑	TChol↑	HDL↓	LDL↑
Exogen	Alkoholabusus	TG↑-↑↑		HDL↓	
	Nikotinabusus (auch passiv)			HDL↓	
	Parenterale Ernährung	TG↑-↑↑	TChol↑-↑↑	HDL↓	LDL↑
Wichtige Medikamente	β-Blocker	TG↑		HDL↓	
	Kortikosteroide	TG↑-↑↑		HDL↓	LDL↑
	Östrogene	TG↑-↑↑		HDL↓	
	Gestagene	TG↑		HDL↓	LDL↑-↑↑
	Androgene		TChol↑	HDL↓	LDL↑
	Isotretinoin	TG↑	TChol↑	HDL↓	LDL↑
	Retinolsäure	TG↑		HDL↓	
	Thiazid-Diuretika (z.B. Chlortalidon)	TG↑	TChol↑	HDL↓	LDL↑-↑↑
	Piretanid	TG↑	TChol↑	HDL↓	LDL↑

		TG-Spiegel	Chol- Spiegel	HDL-Spiegel	LDL-Spiegel
	Tacrolimus			HDL↓	LDL↑-↑↑
	Cyclosporin		TChol↑		LDL↑-↑↑
	Colestyramin	TG↑		HDL↓	
	Protease Inhibitoren	TG↑		HDL↓	
	Carbamazepin		TChol↑		LDL↑
	Valproat			HDL↓	
	Chlorpromazin	TG↑	TChol↑	HDL↓	LDL↑
	Amiodarone		TChol↑	HDL↓	LDL↑

3. Diagnostisches Vorgehen

3.1 Generelle Aspekte und Referenzwerte

Die Identifizierung von Kindern mit Dyslipidämie erfordert eine Beurteilung der Serumlipid- und Lipoproteinwerte im Kontext mit anderen Laborparametern sowie klinischen und anamnestischen Kriterien (*Expert Panel on Integrated Guidelines for Cardiovascular et al. 2011*). Sekundäre Ursachen der Dyslipidämie/Hypercholesterinämie sind durch Anamnese, klinische Untersuchung und gezielte Labordiagnostik (z.B. TSH, Kreatinin, ALAT, γGT, Bilirubin, Nüchtern-BZ, Cortisol) abzuklären (für DD siehe Tabelle 5, Kapitel Grundlagen) (*Watts et al. 2013*; *Watts et al. 2011*; *Koletzko 2014*; *Watts et al. 2012*).

Die Konzentration der Plasma-Triglyzeride schwankt sehr stark in Abhängigkeit von der Nahrungszufuhr. Eine Triglyzeridmessung mit dem Ziel der Diagnose einer Hypertriglyzeridämie wird im Nüchternzustand (d.h. mind. 3-4 Stunden Nahrungskarenz) empfohlen. Dagegen zeigt das Gesamtcholesterin nur geringe zirkadiane Veränderungen und kann, sofern die Konzentration der Triglyceride im Referenzbereich liegt, zu jeder Zeit und unabhängig vom Nahrungsstatus bestimmt werden (*Miida et al. 2002*). LDL-C kann direkt nach Trennung der Lipoproteine mittels Ultrazentrifugation bestimmt werden, es wird im klinischen Alltag jedoch einfacher und preiswerter nach der *Friedewald-Formel* berechnet (Voraussetzung sind Triglyzeridkonzentrationen < 10,3 mmol/L [< 400 mg/dL]).

Friedewald Formel (in mmol/L)

LDL-Cholesterin [mmol/L] = Gesamtcholesterin [mmol/L] – HDL-Cholesterin [mmol/L] – (Triglyzeride [mmol/L] / 2,2)

Friedewald Formel (in mg/dL)

LDL-Cholesterin [mg/dL] = Gesamtcholesterin [mg/dL] – HDL-Cholesterin [mg/dL] (Triglyzeride [mg/dL] x 0,2)

Einige wichtige Aspekte sind bei der Interpretation von Lipidwerten bei Kindern und Jugendlichen zu berücksichtigen. Lipidwerte im Kindes- und Jugendalter variieren alters- und geschlechtsabhängig. Die Konzentrationen der Plasmalipide und Lipoproteine steigen bei gesunden Kindern insbesondere in den ersten 3 Lebensjahren an, erreichen in der Regel vor der Pubertät (8-11 Jahre) ihren Höhepunkt, fallen zusammen mit den HDL-C-Werten während des pubertären Wachstumsschubs, und steigen gegen Ende der Pubertät wieder an (*Kwiterovich 1986*). Zur Bewertung müssen deshalb altersbezogene Referenzwerte herangezogen werden. Auch bei fieberhaften Infektionen und anderen katabolen Zuständen können die Plasmakonzentrationen von Lipiden und Lipoproteinen um 10% und mehr sinken. Die auf der Grundlage von Referenzwerten verschiedener Populationen und nicht-systematischer Beobachtungen von Messwerten bei deutschen Kindern ohne erkennbare Lipidstoffwechselstörungen erstellten Referenzbereiche in **Tabelle 6** können als Richtwerte zur Beurteilung dienen.

Tabelle 6: Referenzwerte für Gesamtcholesterin, LDL-C, HDL-C im Serum und Triglyzeride (mmol/L [Tabelle A] bzw. mg/dL [Tabelle B]) bei 1-17-jährigen Kindern und Jugendlichen in Deutschland (KiGGS-Studie 2003–2006, n = 14 248). Dargestellt sind Median sowie 5., 95., Perzentilwerte (P5, P95) nach Geschlecht und Altersgruppen nach (*Thierfelder et al. 2007*) und (*Dortschy et al. 2009*). Umrechnung: Cholesterin in mg/dL * 0,0259 = mmol/L; Triglyzeride in mg/L * 0,01129=mmol/L

A) Referenzwerte (mmol/L)

KiGGS	Jungen (N=7297)						Mädchen (N=6951)					
Alter (Jahre)	**1-2**	**3-6**	**7-10**	**11-13**	**14-17**	**Gesamt**	**1-2**	**3-6**	**7-10**	**11-13**	**14-17**	**Gesamt**
Gesamtcholesterin (mmol/L)												
5. Perzentile	2,95	3,13	3,32	3,11	2,95	3,06	2,87	3,21	3,34	3,21	3,16	3,21
50. Perzentile	3,94	4,20	4,25	4,17	3,89	4,12	4,07	4,27	4,38	4,17	4,22	4,25
95. Perzentile	5,08	5,52	5,46	5,57	5,13	5,39	5,28	5,52	5,62	5,41	5,75	5,59
LDL-Cholesterin (mmol/L)												
5. Perzentile	1,42	1,53	1,55	1,42	1,30	1,42	1,42	1,55	1,58	1,42	1,50	1,50
50. Perzentile	2,28	2,43	2,38	2,28	2,15	2,31	2,43	2,54	2,54	2,36	2,38	2,43
95. Perzentile	3,42	3,63	3,50	3,50	3,24	3,47	3,52	3,73	3,70	3,55	3,68	3,65
HDL-Cholesterin (mmol/L)												
5. Perzentile	0,74	0,90	1,04	0,99	0,91	0,92	0,71	0,92	1,01	1,00	1,00	0,95
50. Perzentile	1,25	1,41	1,55	1,48	1,30	1,41	1,22	1,41	1,50	1,46	1,49	1,45
95. Perzentile	1,75	2,04	2,14	2,14	1,87	2,05	1,79	1,95	2,07	2,06	2,11	2,04
Triglyzeride (mmol/L)												
5. Perzentile	0,51	0,45	0,44	0,46	0,51	0,46	0,52	0,50	0,52	0,50	0,50	0,50
50. Perzentile	1,13	1,00	1,00	1,05	1,11	1,05	1,14	1,03	1,04	1,05	1,04	1,04
95. Perzentile	2,82	2,44	2,47	2,73	2,88	2,66	2,71	2,56	2,42	2,47	2,30	2,48

B) Referenzwerte, mg/dL

KiGGS	Jungen (N=7297)						Mädchen (N=6951)					
Alter (Jahre)	**1-2**	**3-6**	**7-10**	**11-13**	**14-17**	**Gesamt**	**1-2**	**3-6**	**7-10**	**11-13**	**14-17**	**Gesamt**
Gesamtcholesterin (mg/dL)												
5. Perzentile	114	121	128	120	114	118	111	124	129	124	122	124
50. Perzentile	152	162	164	161	150	159	157	165	169	161	163	164
95. Perzentile	196	213	211	215	198	208	204	213	217	209	222	216
LDL-Cholesterin (mg/dL)												
5. Perzentile	55	59	60	55	50	55	55	60	61	55	58	58
50. Perzentile	88	94	92	88	83	89	94	98	98	91	92	94
95. Perzentile	132	140	135	135	125	134	136	144	143	137	142	141
HDL-Cholesterin (mg/dL)												

KiGGS	Jungen (N=7297)						Mädchen (N=6951)					
Alter (Jahre)	**1-2**	**3-6**	**7-10**	**11-13**	**14-17**	**Gesamt**	**1-2**	**3-6**	**7-10**	**11-13**	**14-17**	**Gesamt**
5. Perzentile	28,6	34,9	40,1	38,2	35,0	35,7	27,3	35,4	39,1	38,6	38,8	36,6
50. Perzentile	48,2	54,6	59,7	57,2	50,2	54,3	47,0	54,3	57,8	56,4	57,6	56,1
95. Perzentile	67,5	78,9	82,8	82,7	72,2	79,1	69,1	75,3	79,9	79,7	81,4	78,9
Triglyzeride (mg/dL)												
5. Perzentile	45	40	39	41	45	41	46	44	46	44	44	44
50. Perzentile	100	89	89	93	98	93	101	91	92	93	92	92
95. Perzentile	250	216	219	242	255	236	240	227	214	219	204	220

3.2 Kriterien für die Diagnose einer Familiären Hypercholesterinämie (FH)

Für Kinder und Jugendliche werden andere Kriterien für die Diagnose einer HeFH zugrunde gelegt als für Erwachsene (*Watts et al. 2021*; *Brunham et al. 2018*; *Cuchel et al. 2023*). Für die Diagnose einer HeFH im Kindes- und Jugendalter wurden international gering abweichende Kriterien vorgeschlagen. Dies wurde auch als Hinweis dafür angesehen, dass „die derzeitige Beweislage nicht ausreicht, um das Verhältnis zwischen Nutzen und Schaden eines Screenings auf Lipidstörungen bei Kindern und Jugendlichen bis 20 Jahren zu beurteilen“ (*US-Preventive-Services-Task-Force et al. 2023*). Hier stellen wir eine Auswahl internationaler Empfehlungen zur Diagnose einer HeFH dar, die auf einer Kombination von biochemischen Charakteristika, Familienanamnese und genetischer Testung beruhen.

Die Empfehlungen der US Preventive Services Task Force (USPSTF) legen „genetisch validierte Grenzwerte“ der Lipidwerte unter Berücksichtigung von Alter und einer in der Familie anamnestisch bekannten FH zugrunde (*Guirguis-Blake et al. 2023*). Bis zu einem Alter von 20 Jahren sollte demnach die klinische Diagnose einer FH gestellt werden bei

1) Gesamtcholesterin von ≥ 6,99 mmol/L (≥ 270 mg/dL) bzw. LDL-C von ≥ 5,18 mmol/L (≥ 200 mg/dL), bei leerer Familienanamnese für FH,
2) Gesamtcholesterin von ≥ 5,18 mmol/L (≥ 200 mg/dL) bzw. LDL-C von ≥ 4,01 mmol/L (≥ 155 mg/dL), bei einer verwandten Person ersten Grades mit FH,
3) Gesamtcholesterin von ≥ 5,95 mmol/L (≥ 230 mg/dL) bzw. LDL-C von ≥ 4,3 mmol/L (≥ 165 mg/dL), bei einer verwandten Person zweiten Grades mit FH,
4) Gesamtcholesterin von ≥ 6,2 mmol/L (≥ 240 mg/dL) bzw. LDL-C von ≥ 4,4 mmol/L (≥ 170 mg/dL), bei einer verwandten Person zweiten oder dritten Grades mit FH.

Die Leitlinien der Japanischen Gesellschaft für Pädiatrie und der Japanischen Atherosklerosegesellschaft (*Harada-Shiba et al. 2023*) fordern als Kriterien für die klinische Diagnose einer heterozygoten FH im Kindes- bzw. Jugendalter:

1) LDL-C ≥ 6,48 mmol/L (≥ 250 mg/dL),
2) LDL-C ≥ 3,63 mmol/L (≥ 140 mg/dL) und diagnostizierte FH bei Eltern bzw. Geschwistern

3) LDL-C ≥ 4,66 mmol/L (≥ 180 mg/dL), mit bei einem Elternteil LDL-C ≥ 4,66 mmol/L (≥ 180 mg/dL) oder frühzeitig aufgetretener koronarer Herzkrankheit bei Eltern oder Großeltern.

Die Australische Atherosklerosegesellschaft nennt als Kriterien für eine hochwahrscheinliche phänotypische FH-Diagnose auf der Grundlage von mindestens zwei im Nüchternzustand bestimmten LDL-C-Werten (*Watts et al. 2021*):

1) LDL-C ≥ 5,0 mmol/L (≥ 190 mg/dL) bei fehlender elterlicher Vorgeschichte
2) LDL-C ≥ 4,0-5,0 mmol/L (≥ 150-190 mg/dL) bei Vorliegen einer elterlichen Vorgeschichte von Hypercholesterinämie oder vorzeitiger atherosklerotischer Herz-Kreislauf-Erkrankung
3) LDL-C ≥ 3,5 mmol/L (≥ 135 mg/dL), wenn ein Elternteil Träger einer pathogenen oder wahrscheinlich pathogenen Genvariante ist; das LDL-C sollte auf mindestens zwei Nüchtern-LDL-C-Werten basieren.

Diese und andere (*Fleming et al. 2025*) Empfehlungen enthalten im diagnostischen Algorithmus auch eine genetische Testung. Dies schränkt die Verwendung dieser Empfehlungen dann ein, wenn keine genetische Testung durchgeführt werden kann.

Die Diagnose einer biFH wird bei Kindern bei einer LDL-C-Konzentration von >11 mmol/L (>400 mg/dL) in Betracht gezogen (*National Institute for Health and Care Excellence (NICE) 2019*).

3.3 Diagnostik bei positiver Familienanamnese

Eine positive Familienanamnese (Verwandte 1. und 2. Grades) für Hypercholesterinämie oder frühzeitige kardiovaskuläre Erkrankungen (Myokardinfarkt, angiographisch gesicherte koronare Herzkrankheit, stabile oder instabile Angina pectoris, plötzlicher Herztod, ischämischer Apoplex, periphere arterielle Verschlusskrankheit) vor dem Alter von 55 Jahren (Männer) bzw. 65 Jahren (Frauen) begründen den Verdacht auf das mögliche Vorliegen einer primär genetischen Hypercholesterinämie beim verwandten Kind, und wird daher als Anlass zur Durchführung einer gezielten Diagnostik angesehen, spätestens ab dem Schulalter, wenn eine medikamentöse Lipidsenkung regelmäßig durchgeführt werden kann (*Jellinger et al. 2012*; *Expert Panel on Integrated Guidelines for Cardiovascular et al. 2011*; *Williams et al. 2002*; *National Institute for Health and Care Excellence (NICE) 2019*). Im Kindesalter treten sichtbare Zeichen einer Hyper- bzw. Dyslipidämie, wie palmare und plantare Xanthome, Xanthelasmen und ein Arcus lipoides nur sehr selten und in der Regel nur bei homozygoter FH auf. Bei heterozygoter FH können selten Xanthome an Sehnen oder subkutane Xanthome auftreten. Bei Sitosterolämie können Xanthome auftreten. Patienten mit familiärer Dys-ß-Lipoproteinämie können gelbliche Ablagerungen an den palmaren Hautfurchen oder palmare und plantare Xanthome aufweisen.

3.4 Diagnostische Marker

3.4.1 Cholesterin

3.4.1	Empfehlung	Neu (2025)
Experten-konsens (EK)	***Bei Verdacht auf eine Hyperlipidämie im Kindes- und Jugendalter sollte zur diagnostischen Einschätzung eine Nüchternblutentnahme mit Bestimmung von Gesamtcholesterin, LDL-C, HDL-C, Triglyzeriden und Lp(a) durchgeführt werden. Erhöhte Werte sollten nach 3-4 Wochen kontrolliert werden.***	
	Konsensstärke: 94% (16 von 17 Stimmen der Delegierten ohne Interessenkonflikte; 3 Enthaltungen)	

Hintergrundtext zu der Empfehlung 3.4.1

Allein aufgrund eines erhöhten Gesamtcholesterinwertes wird in der Literatur noch keine Indikation zu einer cholesterinsenkenden Therapie gesehen. Für eine diagnostische Bewertung einer Hypercholesterinämie werden mindestens eine, bei nicht eindeutigen Befunden besser zwei z. B. im Abstand von 2 Wochen bis 3 Monaten durchgeführte Nüchternblutentnahme mit Bestimmung mindestens von Triglyzeriden, Gesamtcholesterin, HDL-C und LDL-C als Voraussetzung gesehen (*Expert Panel on Integrated Guidelines for Cardiovascular et al. 2011*). Eine ätiologische Klassifikation der Art der Hypercholesterinämie erscheint wünschenswert, da nur für Kinder mit FH eine Evidenz zum Nutzen einer therapeutischen Intervention vorliegt (vgl. Abschnitte zur Therapie).

3.4.2 Lipoprotein(a)

Eine selektive Bestimmung von Lp(a) wird in der Konsensus-Stellungnahme der European Atherosclerosis Society (EAS) (*Kronenberg et al. 2022*; *Kronenberg et al. 2023*) sowie in der wissenschaftlichen Stellungnahme der National Lipid Association (NLA) (*Koschinsky et al. 2024*) im Rahmen des familiären Kaskadenscreenings oder für bestimmte Hochrisikogruppen empfohlen. Dazu gehören Kinder und Jugendliche mit der seltenen Vorgeschichte eines hämorrhagischen oder ischämischen Schlaganfalls unklarer Ursache (*Kronenberg et al. 2022*; *Kronenberg et al. 2023*; *deVeber et al. 2019*; *Nowak-Göttl et al. 1999*; *Sultan et al. 2014*; *Kenet et al. 2010*); Kinder und Jugendliche mit Eltern oder erst-gradigen Verwandten mit vorzeitiger atherosklerotischer Herz-Kreislauf-Erkrankung ohne andere identifizierbare Risikofaktoren (<55 Jahre bei Männern und < 65 Jahre bei Frauen) (*Wilson et al. 2019*; *Kronenberg et al. 2023*); Kinder und Jugendliche mit einem Verdacht auf oder genetisch bestätigter FH (*Koschinsky et al. 2024*); Kinder und Jugendliche mit erst-gradigen Verwandten mit erhöhtem Lp(a) (*Wilson et al. 2019*; *Koschinsky et al. 2024*).

Im Unterschied zu anderen Lipidparametern genügt in der Regel eine ein- bis zweimalige Lp(a)-Bestimmung, da Lp(a) genetisch determiniert ist und durch diätetische oder medikamentöse Maßnahmen derzeit nicht wesentlich beeinflusst werden kann (*Kronenberg et al. 2022*; *Laufs 2024*). Allerdings steigt der Lp(a)-Wert im Kindesalter, insbesondere im ersten Lebensjahr (*Strandkjær et al. 2022*), deutlich an und zeigt eine hohe intraindividuelle

Variabilität (bis 70% (*de Boer et al. 2022*)). Typischerweise erreicht der Wert des Lp(a) bis zum Alter von etwa 5 Jahren Erwachsenenwerte und kann danach bis ins Erwachsenenalter weiter ansteigen (*Kronenberg et al. 2022*; *Kronenberg et al. 2023*). Für ältere Kinder zeigte die Young Finns Study, dass Personen mit Lp(a) ≥75 nmol/L (≥30 mg/dL) auch bei späteren Messzeitpunkten erhöhte Konzentrationen aufwiesen (*Raitakari et al. 2022*). Aufgrund einer gewissen Variabilität des Lp(a)-Wertes ist eine einmalige Lp(a)-Bestimmung nur eingeschränkt aussagekräftig, sodass eine Wiederholung der Lp(a)-Bestimmung sinnvoll ist (*Kronenberg et al. 2023*; *Strandkjær et al. 2022*; *de Boer et al. 2022*).

Aus klinisch-praktischen Gründen erfolgt bei Erwachsenen die Einteilung des Lp(a)-Wertes in „nicht-erhöht“ (< 75 nmol/L [< 30 mg/dL]), „grenzwertig“ (75-125 nmol/L [30-50 mg/dL]) sowie „erhöht“ (> 125 nmol/L [> 50 mg/dL]) (*Parhofer et al. 2023*; *Sturzebecher et al. 2024*; *Kronenberg et al. 2022*). Diese aus Erwachsenendaten abgeleiteten Werte sind bislang nicht für Kinder und Jugendliche validiert (*Sturzebecher et al. 2024*; *de Boer et al. 2022*). In der derzeit überwiegend angewandten laborchemischen Routinediagnostik ist durch die strukturelle Ähnlichkeit von Lp(a) und LDL bei der Messung des LDL-C auch der Cholesterinanteil des Lp(a) enthalten (*Laufs 2024*), sodass in seltenen Fällen ein sehr hoher Spiegel von Lp(a) eine LDL-C-Erhöhung imitieren kann.

Für Kinder und Jugendliche stehen derzeit keine zugelassenen spezifischen Medikamente zur effektiven Senkung von Lp(a) zur Verfügung (*Kronenberg et al. 2023*), weshalb sich hier die Lp(a)-Bestimmung durch die Risikobewertung und ggf. daraus abzuleitenden Konsequenzen begründet. Die derzeit vorliegende Evidenz (*Watanabe et al. 2020*; *Langsted, Nordestgaard, et al. 2019*; *Langsted, Kamstrup, et al. 2019*) zeigt, dass Lp(a)-Werte > 125 nmol/L (> 50 mg/dL) mit einem erhöhten Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen (*Watanabe et al. 2020*) und sehr hohe Werte > 199 nmol/L (> 93 mg/dL) mit einem deutlich gesteigerten Risiko für Schlaganfall, kardiovaskuläre Mortalität und Gesamtmortalität assoziiert sind (*Langsted, Nordestgaard, et al. 2019*; *Langsted, Kamstrup, et al. 2019*). Bei einem > 125 nmol/L (> 50 mg/dL) erhöhten Lp(a) und damit dem Vorliegen eines wichtigen zusätzlichen Risikoindikators werden vielfach ein früherer Beginn und eine konsequentere Durchführung einer cholesterinsenkenden Therapie erwogen (*Watanabe et al. 2020*; *Langsted, Nordestgaard, et al. 2019*; *Langsted, Kamstrup, et al. 2019*).

3.4.3 HDL

Eine systematische Übersicht mit Einschluss der Daten von mehr als 3 Millionen Erwachsenen aus der Allgemeinbevölkerung fand HDL-C assoziiert mit der Gesamtsterblichkeit sowie der Sterblichkeit durch kardiovaskuläre und maligne Erkrankungen mit U-förmigem Verlauf, mit erhöhtem Risiko sowohl bei sehr niedrigen als auch sehr hohen HDL-C-Werten (*Zhong et al. 2020*). Eine weitere Metaanalyse mit Daten von mehr als 1 Million Erwachsenen ohne manifeste koronare Herzerkrankung fand bei sehr hohen HDL-C-Werten > 2,07 mmol/L (> 80 mg/dL) keine Veränderung der kardiovaskulären Mortalität, jedoch traten fatale und nicht-fatale Ereignisse einer koronaren Herzerkrankung in der Gruppe mit sehr hohen HDL-C-Werten seltener auf (HR 0,79; 95 %-KI 0,73–0,86; p<0,00001). Die Subgruppen-Dosis-

Wirkungs-Analyse zeigte, dass sehr hohe HDL-C-Werte das kardiovaskuläre Sterberisiko bei Frauen oberhalb von 3 mmol/L (116 mg/dL) (HR 1,47; 95 %-KI 1,01–2,15) und bei Männern oberhalb von 2,43 mmol/L (94 mg/dL) (HR 1,29; 95 %-KI 1,01–1,65) erhöhten (p non-linearity < 0,01). Bei Kindern sind die Auswirkungen vermutlich nicht dieselben wie bei Erwachsenen (*Mamede et al. 2024*). Mehr als 50% der Kinder mit niedrigem HDL-C haben als Erwachsene einen normalen HDL-C-Spiegel (*Kasim-Karakas 1998*; *Webber et al. 1991*).

3.4.4 Homozystein

Erhöhte Plasmakonzentrationen von Homozystein oberhalb des Referenzbereichs (z.B. >15 µmol/L) wurden mit einem erhöhten kardiovaskulären Risiko und dem Risiko für einen Schlaganfall assoziiert (*Stanger et al. 2003*; *Assmann et al. 2005*; *Cao et al. 2025*; *Bennett et al. 2023*). Ernährungsbedingt kann bei ungenügender Verfügbarkeit von Folaten oder Vitamin B12 die Plasmakonzentration von Homozystein deutlich ansteigen (*Morris et al. 2017*). Eine Meta-Analyse von 38 zwischen 1988 und 1994 durchgeführten epidemiologischen Studien führte etwa 10% des Bevölkerungsrisikos für kardiovaskuläre Erkrankungen auf einen erhöhten Homozysteinspiegel zurück (*Boushey et al. 1995*). Eine Erhöhung um 5 µmol/L ging mit einer Risikosteigerung um 60% bei Männern und um 80% bei Frauen einher, vergleichbar mit der risikosteigernden Wirkung einer um 0,52 mmol/L (20 mg/dL) erhöhten Cholesterinkonzentration. Allerdings hat eine Senkung der Homozysteinkonzentration in kontrollierten Studien bei Erwachsenen nicht zu einem verminderten Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen geführt (*Marti-Carvajal et al. 2013*; *Cao et al. 2025*).

3.4.5 Apolipoproteine

Die Bestimmung von Apolipoprotein B-100 (Apo B) und Apolipoprotein A-1 (Apo A) ist für die primäre Prävention der Atherosklerose, insbesondere im Kindes- und Jugendalter, unzureichend evaluiert. Eine routinemäßige Bestimmung von Apo A und Apo B ist deshalb nicht etabliert.

3.4.6 CRP

Inflammatorische Marker (z.B. hoch-sensitives CRP) sind in der klinischen Beurteilung der Hyperlipoproteinämien im Kindes- und Jugendalter weder als nachgeordneter Risikofaktor („emerging risk factor“) noch als Risikoindikator oder Surrogatparameter unter Pharmakotherapie von gesicherter Bedeutung (*Pearson et al. 2003*; *Ridker et al. 2004*; *Giannakopoulou et al. 2024*).

3.4.7 Molekulargenetische Untersuchung

Die molekulargenetische Sicherung zugrunde liegender genetischer Veränderungen ist als Basis für die Beratung von Patientinnen und Patienten, sowie betroffenen Familien und deren Angehörigen grundsätzlich erwünscht, z.B. um eine primär genetische Genese der Diagnose zu sichern, eine Wiederholungswahrscheinlichkeit bei weiterem Kinderwunsch angeben zu können und weitere Testungen innerhalb der Familie anzubieten. Allerdings kann der Nachweis einer Genmutation für FH für sich allein keine Therapieentscheidung begründen, da

ein nennenswerter Anteil von Mutationsträgern keine stark erhöhten LDL-C Konzentrationen aufweist (*Wald et al. 2016*). Eine neuere Untersuchung bei 7.373 Erwachsenen in Deutschland berichtete nur bei 48% der genetisch diagnostizierten FH-TrägerInnen das Vorliegen einer schweren Hypercholesterinämie (*Riccio et al. 2025*).

Die Diagnose einer FH kann durch die Bestätigung von heterozygoten Varianten in den Genen *LDLR*, *LDLRAP1, APOB* oder *PCSK9* bestätigt werden; ebenso kann die sehr seltene bi-allele Form (früher auch homozygote oder compound-heterozygote Formen genannt) einer FH durch den Nachweis von bi-allelen Varianten bestätigt werden. Andere seltenen Formen der Dys-/Hyperlipidämie erfordern den Einschluss weiterer Gene (*Cuchel et al. 2023*; *Mach et al. 2019*).

Bei der Initiierung einer genetischen Testung sind Untersuchungen von bereits diagnostizierten Personen von prädiktiven (vorhersagenden) genetischen Testungen von bislang unauffälligen Personen zu unterscheiden. Wenn eine (ggf. minderjährige) Person von einer Hyperlipidämie betroffen ist, kann eine diagnostische genetische Testung nach erfolgtem „informed consent“ prinzipiell von jedem/jeder Arzt/Ärztin veranlasst werden. Initiierungen von diagnostischen genetischen Testungen sind eine Einzelfallentscheidung des behandelnden Arztes/der behandelnden Ärztin und immer in Absprache mit den betroffenen Familien und in altersgerechter Form der Absprache auch mit den betroffenen Kindern und Jugendlichen zu treffen, da durch genetische Testungen der Kinder ggf. auch Rückschlüsse auf Erkrankungsmodi Angehöriger gezogen werden können. Eine Etablierung von ausschließlich klinischen Kriterien zur Testung, wie z.B. einem auffälligen Dutch Lipid Score oder Simon Broome Score, ist für Kinder durch Inkludierung spätmanifester Symptome nicht sinnvoll anwendbar und zeigt auch bei Erwachsenen nur eine niedrige Sensitivität und Spezifität (*Damgaard et al. 2005*).

Wenn mehrere Personen innerhalb einer Familie betroffen sind, erscheint es sinnvoll, im Falle einer Entscheidung zu einer genetischen Testung möglichst zuerst diejenige Person zu testen, welche den frühesten Krankheitsbeginn und/oder die stärkste klinische Symptomatik aufweist. Dies kann die Chance erhöhen, eine genetische Variante zu detektieren (*Fleming et al. 2025*). Eine unauffällige molekulargenetische Testung innerhalb der Familie schließt eine primär genetische Genese anderer Familienmitglieder nicht aus (sog. Phänokopie einer genetischen Erkrankung durch einen sekundären, oftmals unbekannten Faktor). Auch eine unauffällige genetische Testung beider Eltern schließt eine auffällige Testung von Kindern nicht aus, da *de novo* Varianten vorliegen können, also Veränderungen, die beim Kind neu entstanden sind oder selten auch in einem Keimzellmosaik der Eltern begründet sein können.

Wenn bereits eine (wahrscheinlich) pathogene Variante bei einem Elternteil oder Verwandten 1. Grades identifiziert worden ist oder bei bekannter familiärer Belastung kein Verwandter für eine molekulargenetische Testung zur Verfügung steht, sowie die ratsuchende Person selbst bislang nicht von einer Hyperlipidämie betroffen ist, kann nach Maßgabe des Gendiagnostikgesetzes (GenDG) Abschnitt 2 nach genetischer Beratung durch eine hier qualifizierte Ärztin oder einen qualifizierten Arzt ggf. auch eine prädiktive Testung angeboten werden. Hierdurch soll das individuelle Risiko, von einer familiären Hyperlipidämie betroffen

zu sein, abgeschätzt und die Möglichkeit eröffnet werden, die Notwendigkeit von regelmäßigen Kontrolluntersuchungen mit dem Zweck einer frühen Diagnose und ggf. Therapieindikationsstellung zu erörtern (*Watts et al. 2013*; *Watts et al. 2011*).

Eine molekulargenetische Sicherung einer primär genetischen Hyperlipidämie kann nach Beratung zu medizinischen, psychosozialen und versicherungsrechtlichen Aspekten durch die behandelnden Ärzte initiiert und durch ein akkreditiertes Labor mit standardisierten Methoden durchgeführt werden. Dazu gehört die Auswahl der untersuchten Gene aufgrund der Verdachtsdiagnose nach dem aktuellen Stand der Wissenschaft und die Nutzung des aktuellen technologischen Laborstandards der molekulargenetischen Diagnostik (*Watts et al. 2013*).

Auch wenn die molekulargenetische Untersuchung keine (wahrscheinlich) pathogene Variante nachweist, kann eine erbliche Genese nicht sicher ausgeschlossen werden, da genetische Testungen keine hundertprozentige Sicherheit aufweisen und nicht alle genetischen Ursachen bekannt sind (*Watts et al. 2013*). Auch kann eine polygene Vererbung vorliegen, die mit üblichen molekulargenetischen Testungen nicht ausreichend hinsichtlich der Kausalität der individuellen Variantenkombinationen zur vorliegenden Dyslipidämie beurteilbar ist. Die Bestimmung polygener Risiko-Punktzahlen (polygenic risc scores) ist für die klinische Bewertung des individuellen Risikos einzelner Patienten bisher nicht ausreichend validiert und in der klinischen Praxis bisher nicht etabliert (*Schunkert et al. 2025*).

Das Vorliegen einer FH und anderer genetischer Hyperlipidämien kann in Zusammenschau der klinischen Parameter und dem molekulargenetischen Nachweis einer oder mehrerer (wahrscheinlich) pathogener Varianten abgeschätzt werden. Es erscheint ratsam, Patientinnen und Patienten mit Nachweis einer bekannt pathogenen genetischen Variante eine Untersuchung des LDL-C-Spiegels anzubieten. Sollte die klinische oder laborchemische Konstellation hinweisend auf eine FH sein, kann ggf. auch bei unauffälliger genetischer Testung oder bei molekulargenetischem Nachweis einer Variante unklarer Signifikanz in einem bekannten Krankheitsgen der manifesten Hyperlipidämie durch die Bestimmung z.B. der LDL-Rezeptorfunktion an Fibroblasten oder Leukozyten oder anderen wissenschaftlich etablierten funktionellen Testungen die Diagnose einer FH und ggf. anderer primär-genetischer Hyperlipidämien erfolgen (*Austin et al. 2004*).

3.4.8 Kardiovaskuläre und bildgebende Diagnostik

Die Auswirkungen von Dyslipidämien auf die Entstehung kardiovaskulärer Erkrankungen wie Myokardinfarkt, Schlaganfall und peripherer arterieller Verschlusskrankheit werden durch weitere Risikofaktoren verstärkt, wie z.B. arterielle Hypertension, Diabetes mellitus, Adipositas, und Bewegungsmangel (*Wabitsch et al. 2019*). Eine Evaluation und ggf. therapeutische Beeinflussung dieser möglichen zusätzlichen Risikofaktoren sind daher anzustreben. Bei Vorliegen einer BiFH wurde in der Literatur angeraten, eine umfassende kinderkardiologische Untersuchung (klinische Untersuchung, Ruheblutdruckmessung, EKG in Ruhe und unter Belastung, Echokardiographie) zum Ausschluss bereits vorliegender kardialer Veränderungen durchzuführen (*Al-Shaikh et al. 2002*; *Cuchel et al. 2023*), wie in den Leitlinien

„Prävention Kardiovaskulärer Erkrankungen im Kindes- und Jugendalter“ ausgeführt (*Oberhoffer-Fritz et al. 2023*).

Hypercholesterinämie und andere kardiovaskuläre Risikofaktoren sind mit einem Surrogatmarker der Atherosklerose, der Dicke des Intima-Media-Komplexes der A. carotis (IMT), assoziiert (*de Boer et al. 2023*; *de Boer et al. 2024*). Der Einsatz standardisiert durchgeführter Messungen der IMT der Arteria carotis communis wird zur individuellen Verlaufsbeurteilung bei Kindern und Jugendlichen mit FH als Marker für frühzeitige vaskuläre Lipidablagerungen erwogen (*Oberhoffer-Fritz et al. 2023*). Systematische Übersichten folgerten, dass für das Kindesalter keine alters- oder geschlechtsspezifische Varianz des IMT-Wertes besteht (*Moretti, Michael, et al. 2024*). Einzelstudien wiesen allerdings eine hohe Heterogenität ihrer Resultate auf. Kinder und Jugendliche mit Übergewicht und Adipositas zeigen um im Mittel bis zu etwa 10% höhere IMT-Werte als normalgewichtige Kontrollen (*Moretti, Korban, et al. 2024*). Entsprechend internationalen Leitlinien erfolgt die IMT-Messung beidseits in Rückenlage bei 45°-Drehung des Kopfes zur Gegenseite mit Linearschallkopf (Frequenz > 7 MHz) im Längsschnitt in der schallkopffernen Wand der Arteria carotis communis (> 5 mm caudal/proximal der Bifurkation) in der Diastole (*Dalla Pozza et al. 2015*; *Konigstein et al. 2021*). Manche Autoren präzisieren die technischen Angaben noch mit Dynamic range (Verstärkung) von 55-65 dB und Frame rate (Bildfolgefrequenz) von 25 Hz (*Nasir et al. 2024*).

Mehrere Longitudinalstudien bei Erwachsenen und Kindern zeigten bei einer lipidsenkenden Therapie eine Reduktion der Dicke der IMT (*Paraskevas et al. 2007*; *Kang et al. 2004*). Die IMT-Bestimmung wird daher bei Kindern und Jugendlichen mit Dyslipidämie speziell bei Vorliegen weiterer kardiovaskulärer Risikofaktoren erwogen, um das Ausmaß früher vaskulärer Lipidablagerungen zu erfassen. Die Methode bedarf jedoch neben der Erfahrung des/r Untersuchenden vor allem eines präzisen, automatisierten Mess-Protokolls und der Anwendung gerätespezifischer Referenzwerte (*Urbina et al. 2009*). Die auf dem Brightness-mode (B-mode) beruhende IMT-Messung der Arteria carotis communis kann für eine Beurteilung des individuellen Verlaufs herangezogen werden, wenn die Untersuchung standardisiert am selben Gerät, mit demselben Schallkopf und der gleichen Voreinstellung vom selben Untersucher durchgeführt wird. Die Datenlage erscheint nicht hinreichend, um eine breite Anwendung in der klinischen Routineversorgung zu begründen.

Die gleiche Einschränkung gilt für die Bestimmung funktioneller vaskulärer Parameter, die insbesondere in der Hypertensiologie und Nephrologie bei Erwachsenen Einzug in die Standarddiagnostik gefunden haben: Arterielle Steifigkeit, Pulswellengeschwindigkeit, zentraler Blutdruck/Pulsdruck, Augmentationsindex und flow-mediated dilatation (FMD) der A. brachialis sind vielversprechende Methoden, die in der Pädiatrie im Hinblick auf ihren prädiktiven Wert noch nicht ausreichend untersucht sind und derzeit nicht routinemäßig eingesetzt werden. Es mehren sich jedoch Hinweise auf einen negativen Einfluss von Dyslipidämien auf funktionelle kardiovaskuläre Parameter schon im Kindesalter (*Urbina et al. 2009*; *Juonala et al. 2008*).

3.5 Strategien zur frühen Identifikation von FH

3.5.1 Kaskadenscreening

3.5.1	Empfehlung (adaptiert nach NICE Leitlinien zur Identifikation und Management von FH 2019)	Neu (2025)
Empfehlungsgrad: **A** ⇑⇑	***Ein Kaskadenscreening mit Lipidbestimmung und DNA-Testung soll durchgeführt werden, um bei biologischen Verwandten ersten und zweiten Grades sowie, wenn möglich, auch dritten Grades von Betroffenen mit genetisch bestätigter FH das Vorliegen einer FH zu identifizieren.***	
Leitlinienadaptation Evidenzqualität für diagnostische Güte für klinische Diagnose: sehr niedrig bis niedrig; Evidenzqualität für diagnostische Güte für genetische Diagnose: sehr niedrig bis moderat; Evidenzqualität für Teilnahmerate: sehr niedrig bis niedrig	Literatur: NICE Leitlinien zur Identifikation und Management von FH 2019 (*NICE 2017*, *2019*) sowie (*Taylor et al. 1993*; *Lee et al. 1998*; *Bhatnagar et al. 2000*; *Umans-Eckenhausen et al. 2001*; *Vergotine et al. 2001*; *Umans-Eckenhausen et al. 2002*; *Van Maarle et al. 2002*; *Thorsson et al. 2003*; *Leren et al. 2008*; *Muir et al. 2010*; *Bell et al. 2015*; *Jannes et al. 2015*; *Marks et al. 2006*; *Hadfield et al. 2009*)	
	Konsensstärke: starker Konsens mit 100% Zustimmung der Stimmberechtigten (16 Zustimmungen von 16 Delegierten ohne Interessenkonflikte; 18 Zustimmungen von 18 Delegierten mit und ohne Interessenkonflikte; 2 Enthaltungen)	

Hintergrundtext zur Empfehlung 3.5.1

Die Empfehlung zum Kaskadenscreening auf FH beruht auf anderen Leitlinien mit dort systematisch identifizierter, bewerteter und zusammengefasster Evidenz (*NICE 2017*, *2019*).

Unter den systematisch identifizierten Leitlinien zu Fettstoffwechselstörung im Kindes- und Jugendalter empfehlen drei Leitlinienorganisationen, die sich auf FH fokussieren, ein Kaskadenscreening zur Identifikation mindestens der Verwandten ersten Grades von den Betroffenen mit einer gesicherten FH-Diagnose. Empfohlen werden entweder DNA-Testung oder Untersuchung des Serumlipidprofils (*Brunham et al. 2018*), oder – je nach Verfügbarkeit – beide Verfahren (*Watts et al. 2021*).

Die NICE-Leitlinie 2019 (*NICE 2019*) untersuchte systematisch die klinische sowie gesundheitsökonomische Effektivität eines Kaskadenscreenings auf FH. Diese Leitlinie weist eine hohe Qualität hinsichtlich des „rigor of development“ auf. Insgesamt war jede von NICE

bewertete Strategie (Kaskadentests, Datenbanksuche in der Primär- oder Sekundärversorgung) wirksamer als keine Fallsuche. Basierend auf der analysierten Evidenz folgerten die NICE Autoren, dass ein Kaskadenscreening die praktikabelste Methode darstellt, um potenziell Betroffene mit FH zu identifizieren. Zudem wurde kein klinischer Schaden im Zusammenhang mit Kaskadenscreening festgestellt. Unsere Leitliniengruppe schließt sich der Empfehlung dieser einzigen methodisch hochwertigen Leitlinie zur Frage des Kaskadenscreenings an. Hier wird ein Kaskadenscreening mit molekulargenetischer Testung bei biologischen Verwandten mit genetisch bestätigter FH befürwortet (*NICE 2019*).

Neben einer DNA-Testung empfiehlt unsere Leitliniengruppe die Bestimmung des LDL-C-Spiegels, da ein erheblicher Anteil der Träger heterozygoter FH-Mutationen keine deutlich erhöhten LDL-C-Werte aufweist, welche für therapeutische Entscheidungen von grundlegender Bedeutung sind (*Wald et al. 2016*; *Riccio et al. 2025*).

Evidenzzusammenfassung der klinischen Wirksamkeit des Kaskadenscreenings (basierend auf den GRADE Evidenzbewertungen von NICE 2019) (*NICE 2017*, *2019*)

Gemäß PICO-Schema definierte die NICE-Arbeitsgruppe folgende Kriterien für die Überprüfung eines direkten und indirekten – einschließlich reversen – Kaskadenscreenings:

- Population: Personen jeden Alters, die durch Kaskadenscreening identifiziert wurden
- Intervention: Kaskadenscreening
- Vergleich: Keine systematische Fallidentifikation
- Ergebnisse: (i) Sensitivität und Spezifität zur Erkennung von Personen mit FH; (ii) diagnostische Güte, die als Anteil der identifizierten Personen an der Gesamtzahl der untersuchten Personen definiert wurde; (iii) Teilnahmequote.

Die NICE-Arbeitsgruppe hat 14 Studien (Fallstudien und Kohortenstudien) zum Kaskadenscreening identifiziert und in die Evidenzbewertung eingeschlossen (*NICE 2017*): 7 Studien zum direkten Kaskadenscreening (*Bell et al. 2015*; *Bhatnagar et al. 2000*; *Muir et al. 2010*; *Taylor et al. 1993*; *Thorsson et al. 2003*; *Umans-Eckenhausen et al. 2002*; *Van Maarle et al. 2002*), 2 zum indirekten Kaskadenscreening (*Leren et al. 2008*; *Marks et al. 2006*), 2 Studien mit einer Kombination beider Verfahren (*Hadfield et al. 2009*; *Jannes et al. 2015*) sowie 3 Studien ohne Angabe der verwendeten Methode (*Lee et al. 1998*; *Vergotine et al. 2001*; *Umans-Eckenhausen et al. 2001*). Die Studien unterschieden sich in den klinischen bzw. genetischen Kriterien für die Diagnosestellung einer FH.

Kaskadenscreening unter Verwendung klinischer Diagnosekriterien

- Zwei Studien (*Taylor et al. 1993*; *Bhatnagar et al. 2000*)(n=405 eingeschlossene Personen) untersuchten das direkte Kaskadenscreening, d.h. der Kontakt zu den Familienangehörigen erfolgte durch medizinisches Fachpersonal: Der Anteil der identifizierten Personen mit klinisch definierter FH (diagnostischer Ertrag) lag zwischen 6 % und 59 % der getesteten Personen. Die Anzahl notwendiger Tests (Number Needed to Test, NNT) lag bei 2 unter Anwendung der Simon-Broome-Kriterien und 17 unter Anwendung des Dutch Lipid Clinic Network (DLCN).

- Zwei Studien (*Leren et al. 2008*; *Marks et al. 2006*) (n=776) untersuchten das indirekte Kaskadenscreening, d.h. Kontakt und Ansprache von Verwandten erfolgten primär durch die Indexpatienten: Die diagnostischen Erträge zur Identifizierung klinisch definierter FH lagen zwischen 30,5 % und 37,9 %. NNT lag bei 3 unter der Anwendung der MedPed-Kriterien bzw. 3 unter Anwendung weiterer nicht-standardisierten Diagnosekriterien.
- Zwei Studien (*Hadfield et al. 2009*; *Jannes et al. 2015*) (n=1879) zur Kombination von direktem und indirektem Kaskadenscreening: Die diagnostischen Erträge zur Identifizierung klinisch definierter FH lagen zwischen 14,7 % und 57,5 % und NNT bei 5 unter Anwendung der Simon-Broome-Kriterien und 2 unter Anwendung von DLCN.

Die Evidenzqualität für die diagnostische Güte des Kaskadenscreenings mit klinischen Kriterien wurde vor allem aufgrund von hohen Verzerrungsrisiken sowie aufgrund von fehlenden Angaben zum Konfidenzintervall als niedrig bis sehr niedrig bewertet (s. Evidenzreport).

Kaskadenscreening unter Verwendung genetischer Diagnostik

- Fünf Studien (*Bell et al. 2015*; *Muir et al. 2010*; *Thorsson et al. 2003*; *Umans-Eckenhausen et al. 2002*; *Van Maarle et al. 2002*) (n=7144) zum direkten Kaskadenscreening: Die mittleren diagnostischen Erträge zur Identifizierung klinisch definierter FH mittels genetischer Testung betrugen 37,5 % (Bereich 11,4 % bis 51,4 %) mit einer NNT von 3 (Bereich 2 bis 9).
- Eine Studie (*Leren et al. 2008*) (n=1805) zum indirekten Kaskadenscreening: Der diagnostische Ertrag zur Identifizierung klinisch definierter FH lag bei 44,8 %, die NNT bei 3.
- Eine Studie (*Jannes et al. 2015*) (n = 642) zu kombiniertem direktem und indirektem Kaskadenscreening: Der diagnostische Ertrag zur Identifizierung klinisch definierter FH lag bei 55,9 %, die NNT bei 2.
- Zwei Studien (*Lee et al. 1998*; *Vergotine et al. 2001*) (n = 2910) mit nicht spezifizierter Methode des Kaskadenscreenings: Die diagnostischen Erträge zur Identifizierung klinisch definierter FH lagen zwischen 32,8 % und 33,9 %, die NNT bei 3.

Die Evidenzqualität für die diagnostische Güte mit genetischer Diagnostik wurde als moderat bis sehr niedrig bewertet (s. Evidenzreport).

Kaskadenscreening – Teilnahmerate

- Drei Studien (*Bhatnagar et al. 2000*; *Thorsson et al. 2003*)(n=1557): Die mittlere Teilnahmerate der Indexpersonen beim direkten Kaskadenscreening betrug 84,1 % (Bereich 69,1 % bis 98,9 %).
- Zwei Studien (*Bhatnagar et al. 2000*; *Taylor et al. 1993*)(n=626): Die Teilnahmerate von Verwandten der Indexpersonen beim direkten Kaskadenscreening lag zwischen 84,1 % und 98,9 %.
- Eine Studie (*Leren et al. 2008*) (n=2474): Die Teilnahmerate von Verwandten der Indexpersonen beim indirekten Kaskadenscreening lag bei 73,0 %.
- Eine Studie (*Hadfield et al. 2009*)(n=2292): Die Teilnahmerate von Verwandten der Indexpersonen bei Kombination von indirektem und direktem Screening betrug 65,2 %.

Die Populationen der eingeschlossenen Studien bestanden aus Verwandten ersten und zweiten Grades, oder der Verwandtschaftsgrad wurde nicht eindeutig angegeben. Die Evidenzqualität zur Teilnahmerate beim Kaskadenscreening wurde als niedrig bis sehr niedrig bewertet (s. Evidenzreport).

Die NICE-Arbeitsgruppe folgerte, das Kaskadenscreening gehöre zu den Strategien mit der höchsten diagnostischen Güte und der höchsten Teilnahmerate (abgesehen von der Suche in der Primärversorgung, die ebenfalls bewertet wurde). Das Kaskadenscreening zeigte die höchste Teilnahmerate, wobei diese beim direkten Kaskadenscreening höher war als beim indirekten Vorgehen. Das NICE-Komitee bestätigte, dass eine Strategie der Fallidentifizierung in der Primärversorgung anhand klinischer Kriterien und der Kaskadentestung bei Angehörigen sowohl aktueller als auch neuer Indexfälle die kosteneffektivste Strategie war, im Vergleich zu sieben anderen Strategien (*NICE 2017*). In der hier zitierten Literatur kam eine amerikanische Studie aus dem Jahr 2015 zu dem Schluss, dass eine alleinige genetische Kaskadentestung im Vergleich zum Lipidkaskaden-Screening nicht kosteneffektiv ist (*Chen et al. 2015*). Hier ist allerdings zu bedenken, dass die Kosten für eine genetische Analyse im letzten Jahrzehnt deutlich gesunken sind. Hingegen kamen eine australische (*Ademi et al. 2014*) und zwei britische Studien (*Kerr et al. 2017*; *Nherera et al. 2011*; *NICE 2008*) zu dem Ergebnis, dass eine genetische Kaskadentestung kosteneffektiv ist.

Systematische Übersichtsarbeiten (SÜ)

Eine SÜ (*Lee et al. 2019*) untersuchte die Effektivität des Kaskadenscreenings zur Identifikation von FH. Auf Basis der zehn eingeschlossenen Studien berechneten die Autorinnen und Autoren die diagnostische Güte, definiert als Anteil positiv getesteter Verwandter sowie Anzahl neu diagnostizierter Fälle pro Indexfall. Die einbezogenen Studien überschneiden sich weitgehend mit denen im NICE-Reviews, lediglich eine weitere Studie mit genetischer Testung wurde neu eingeschlossen. Im Durchschnitt wurden 242 Indexpersonen und 826 Verwandte pro Studie eingeschlossen. Die mittlere diagnostische Güte betrug 44,76 % (Bereich 30 % - 60,5 %). Die durchschnittliche Anzahl neuer FH-Fälle pro Indexfall betrug 1,65 (Bereich 0,22 - 8,0) und wurde höher berichtet bei:

i) direktem als bei indirektem Kaskadenscreening (2,06 vs 0,86),
ii) Testung über erstgradige Verwandte hinaus, im Vergleich zur ausschließlichen Testung erst-gradiger Verwandter (3,65 vs 0,80),
iii) häuslicher Entnahme von Blutproben im Vergleich zur Entnahme in der Klinik (4,11 vs 1,06),
iv) genetischer Diagnostik im Vergleich zur biochemischen Testung (2,47 vs 0,42).

Eine weitere SÜ, durchgeführt im Rahmen des UK Health Technology Assessment Programmes 2023 (*Qureshi et al. 2023*), untersuchte, welches Kaskadenscreening-Protokoll (direkt, indirekt oder kombiniert) die wirksamste Strategie im Hinblick auf folgende Zielgrößen darstellt: diagnostische Güte bei der Fallidentifikation, Behandlungsmuster sowie kurz- und langfristige Ergebnisse bei betroffenen Personen mit FH. Zusätzlich wurde die Kosteneffektivität alternativer Strategien von Kaskadenscreening sowie deren Akzeptanz unter FH-Betroffenen, Angehörigen und medizinischem Fachpersonal bewertet. Im Vergleich zum NICE-Review und dem oben beschriebenen SÜ wurden in dieser SÜ zusätzliche aktuelle Studien eingeschlossen. Das kombinierte Vorgehen führte zu einer leicht höheren diagnostischen Güte (gemessen als Anteil der getesteten Angehörigen an den kontaktierten, „yield of cases“) bei getesteten Verwandten, unter denen auch Kinder waren [40 %, 95%-KI: 37 bis 42 %] als das direkte (33 %, 95%-KI: 28 bis 39 %) oder das indirekte Vorgehen (34 %, 95%-KI: 30 bis 37 %, basierend auf Daten aus 4 von insgesamt 24 eingeschlossenen Studien). Zusätzliche Analysen auf Basis von Originaldatensätzen und Registerdaten ergaben: Personen, die direkt kontaktiert wurden, ließen sich mit höherer Wahrscheinlichkeit testen ($p < 0,01$) (Datenbank aus den Niederlanden). Allerdings erreichten 70 % der getesteten Personen nicht die angestrebten Zielwerte der Behandlung; dies ging mit einem erhöhten kardiovaskulären Risiko im Vergleich zu Kontrollpersonen einher (Hazard Ratio: 9,14; 95 %-KI: 8,55 bis 9,76) (basierend auf CPRD-HES-Daten). Einzelheiten zur therapeutischen Adhärenz und Effektivität bei durch das Kaskadenscreening identifizierten Kindern oder Jugendlichen sind nicht ersichtlich. Auch eine stark erhöhte kardiovaskuläre Morbidität (standardisiertes Morbiditätsverhältnis: 7,17; 95 %KI: 6,79 bis 7,56) wurde anhand von Daten des spezialisierten Registers für FH bestätigt. Die HTA folgerte, dass Kaskadentests bei Angehörigen von Indexfällen der effizienteste und kostengünstigste Ansatz zur Identifizierung von Personen mit FH sind.

Die Autorinnen und Autoren der SÜ und Analysen (*Qureshi et al. 2023*) folgern, ein Kaskadenscreening sei am kosteneffizientesten, wenn Indexpersonen mit genetisch gesicherter FH-Diagnose ausgewählt werden, die Angehörigen direkt kontaktiert werden, und auch zweit-gradige Verwandte in das Screening einbezogen werden. Abhängig von den interfamiliären Beziehungen wurden kombinierte Kontaktwege zu den Angehörigen (z. B. durch Fachpersonal und über die Familie) als besser geeignet eingeschätzt.

In Deutschland bestand bis zum Jahr 2014 kein systematisches Programm zum Kaskadenscreening auf FH (*Schmidt et al. 2017*). Bis heute sind in Deutschland keine Strukturen für ein systematisches, populationsweites FH-Kaskadenscreening etabliert. Das industrie-finanzierte Projekt CaRe High (Cascade Screening and Registry for High Cholesterol) verfolgt das Ziel, ein Patientenregister sowie ein Kaskadenscreening-Programm aufzubauen.

Es wurde in der Region Mannheim und Rhein-Neckar gestartet und auf weitere Regionen ausgeweitet (Lipidambulanzen in Bremen, Hamburg, Münster, Köln, Berlin, Homburg/Saar, Heidelberg, Dresden, München und Würzburg) (*Schmidt et al. 2017*). Publizierte Ergebnisse liegen unseres Wissens bisher nicht vor.

Als wesentliche Limitation des Kaskadenscreenings in Deutschland wird angeführt, dass derzeit nur ein geringer Anteil der von FH-Betroffenen diagnostiziert ist. Durch die Einführung eines Lipidprofils, bei dem ab dem 18. Lebensjahr angebotenen Gesundheits-Check-Up, wird eine Verbesserung erwartet.

3.5.2 Selektives Screening

3.5.2	Empfehlung	Neu (2025)
Experten-konsens (EK)	***Für Kinder und Jugendliche sollte das Angebot eines selektiven FH-Screenings (LDL-C-Bestimmung und ggfs. DNA-Testung) gemacht werden, wenn eine positive Familienanamnese für eine frühzeitige koronare Herzerkrankung vor dem Alter von 55 Jahren (Männer) bzw. 60 Jahren (Frauen) vorliegt.***	
	Konsensstärke: starker Konsens mit 100% Zustimmung der Stimmberechtigten (17 Zustimmungen von 17 Delegierten ohne Interessenkonflikte; 19 Zustimmungen von 19 Delegierten mit und ohne Interessenkonflikte; 1 Enthaltung)	

Hintergrund zur Empfehlung 3.5.2

In der Überprüfung von SÜ, die zwischen Januar 2015 und April 2024 veröffentlicht wurden, wurden Nutzen und Schäden sowohl des populationsweiten als auch des selektiven Screenings auf Fettstoffwechselstörungen, insbesondere auf FH bei Kindern und Jugendlichen, bewertet. Insgesamt wurden 5 SÜ eingeschlossen. Nur drei dieser SRs, erstellt durch die United States Preventive Services Task Force (USPSTF), befassten sich mit dem selektiven Screening als relevante Intervention bei Kindern und Jugendlichen. Die aktuellste dieser drei SÜ (*Guirguis-Blake et al. 2023*) stellt eine Aktualisierung der beiden vorherigen Arbeiten dar. Für den Einschluss in die SÜ waren RCTs, kontrollierte klinische Studien sowie nicht-randomisierte Interventionsstudien zugelassen, die in dieser hochwertigen SÜ mithilfe des AMSTAR-2-Instruments bewertet wurden. Es wurden keine Studien zu Nutzen und Schaden des selektiven Screenings auf Fettstoffwechselstörungen identifiziert, welche die Einschlusskriterien erfüllten.

Bezüglich der diagnostischen Güte des selektiven Serumlipid-Screenings bei Kindern und Jugendlichen (*Guirguis-Blake et al. 2023*) wurde eine Kohortenstudie (*Ritchie et al. 2010*) aus den Vereinigten Staaten identifiziert, die 20.266 Schulkinder auf Basis einer positiven Familienanamnese hinsichtlich Hypercholesterinämie bei den Eltern oder koronarer Herzkrankheit bei Eltern und/oder Großeltern vor dem 55. Lebensjahr untersuchte.

71,4 % der Kinder erfüllten die Kriterien für ein Screening, basierend auf einer positiven Familienanamnese. Die Prävalenz von Hypercholesterinämie bei diesen Kindern lag bei 8,3 %

bei einem LDL-Grenzwert ≥ 3,36 mmol/L (≥ 130 mg/dL) und bei 1,2 % bei einem LDL-Grenzwert ≥ 4,14 mmol/L (≥ 160 mg/dL). Zum Vergleich lagen bei Kindern mit negativer Familienanamnese die entsprechenden Prävalenzen bei 9,5 % (LDL-C ≥ 3,36 mmol/L [≥ 130 mg/dL]) und 1,7 % (LDL-C ≥ 4,14 mmol/L [≥ 160 mg/dL]). Die erhobene Familienanamnese war also kein ausreichend hilfreiches Kriterium für die Auswahl einer Population mit erhöhter Prävalenz erhöhter LDL-C-Werte. Die Autorinnen und Autoren folgerten, dass ein selektives pädiatrisches Lipid-Screening auf Grundlage der Familienanamnese viele Fälle mit moderater Dyslipidämie übersehen würde und auch ein relevanter Anteil der Kinder mit FH übersehen werden könne.

In einer systematischen Übersicht aktueller Leitlinien zum Management unterschiedlicher Dyslipidämien (*Grundy et al. 2019*) empfahlen die Autorinnen und Autoren die Durchführung eines Lipidprofils ab dem Alter von 2 Jahren bei Kindern mit positiver Familienanamnese für frühzeitige kardiovaskuläre Erkrankungen oder ausgeprägte Hypercholesterinämie, und Adipositas oder anderen metabolischen Risikofaktoren. Diese Empfehlung basierte auf nicht-randomisierten bzw. Beobachtungsstudien und wurde von den Autoren als moderate Evidenzqualität eingestuft (nach eigenem Non-GRADE-Kategorisierungssystem). Obwohl die diagnostische Güte nicht explizit thematisiert wurde, bezog sich die Empfehlung unter anderem auf die zuvor berichtete CARDIAC-Studie (*Ritchie et al. 2010*). In anderen Leitlinien (*Watts et al. 2021*) wurde ein selektives Screening bei Erwachsenen befürwortet, wenn eine individuelle oder familiäre Vorgeschichte frühzeitiger koronarer Herzkrankheit oder positiver Familienanamnese für Hypercholesterinämie vorlag.

Die Leitliniengruppe bewertet die derzeit verfügbare Evidenz zum selektiven Screening auf Fettstoffwechselstörungen im Kindesalter auf Grundlage der Familienanamnese als sehr begrenzt. Obwohl ein Teil der Kinder und Jugendlichen mit FH mit einem selektiven Screening wahrscheinlich nicht erfasst wird, sieht die Leitliniengruppe das Potenzial, dass ein selektives Screening in Kombination mit anderen Screeningstrategien (z. B. Kaskadenscreening) zu einer verbesserten Diagnoserate von FH beitragen kann.

3.5.3 Populationsweites Screening

3.5.3.1	Evidenzbasiertes Statement	Neu (2025)
Evidenzbasiertes Statement	***Die vorliegende direkte Evidenz ist unzureichend, um Nutzen und Schaden eines populationsweiten Screenings bei Kindern und Jugendlichen auf FH zu bewerten. Die Auswirkungen einer populationsweiten Screeningkette bei Kindern auf kardiovaskuläre Ereignisse sind nicht evaluiert worden, da solche erst mit einer Latenz von einigen Jahrzehnten auftreten. Für einzelne Screeningbestandteile liegt jedoch indirekte Evidenz vor.***	
Evidenzqualität: Keine direkte Evidenz verfügbar.	Literatur: (*Lozano, Henrikson, Dunn, et al. 2016*; *Lozano, Henrikson, Morrison, et al. 2016*; *Smith et al. 2016*; *Guirguis-Blake et al. 2023*; *Qureshi et al. 2021*; *IQWiG 2024a*)	

3.5.3.1	Evidenzbasiertes Statement	Neu (2025)
	Konsensstärke: Konsens mit 94% Zustimmung der Stimmberechtigten (17 Zustimmungen von 18 Delegierten ohne Interessenkonflikte; 19 Zustimmungen von 20 Delegierten mit und ohne Interessenkonflikte; keine Enthaltung)	

3.5.3.2	Empfehlung	Modifiziert/Neu (2025)
Experten-konsens (EK)	***Kindern im Alter von 5-11 Jahren sollte populationsweit ein Screening auf FH angeboten werden.*** Konsensstärke: Konsens mit 93% Zustimmung der Stimmberechtigten (14 Zustimmungen von 15 Delegierten ohne Interessenkonflikte; 16 Zustimmungen von 17 Delegierten mit und ohne Interessenkonflikte; 1 Enthaltung)	
	Als Indextest sollte eine Messung von LDL-C vorgenommen werden. Liegt die LDL-C-Konzentration über dem gewählten Grenzwert, sollte zur Diagnosesicherung einer FH eine genetische Analyse erfolgen. Konsensstärke: starker Konsens mit 100% Zustimmung der Stimmberechtigten (17 Zustimmungen von 17 Delegierten ohne Interessenkonflikte; 19 Zustimmungen von 19 Delegierten mit und ohne Interessenkonflikte; keine Enthaltung)	
	Um die wissenschaftliche Grundlage für ein populationsweites FH-Screening bei Kindern und Jugendlichen zu verbessern, sollten Studien durchgeführt werden, die Machbarkeit, Sensitivität und Spezifität, mittelfristige Therapieadhärenz und Therapieeffekte, sowie Kosten-Nutzen-Verhältnis eines populationsweiten FH-Screenings im Vergleich zu alternativen Strategien evaluieren. ***Es sollte in Studien evaluiert werden, wie Kinder mit deutlich erhöhten LDL-C-Werten, aber ohne genetische Diagnose, behandelt werden sollten.*** Konsensstärke: starker Konsens mit 100% Zustimmung der Stimmberechtigten (17 Zustimmungen von 17 Delegierten ohne Interessenkonflikte; 19 Zustimmungen von 19 Delegierten mit und ohne Interessenkonflikte; keine Enthaltung)	

Hintergrundtext zur Empfehlung 3.5.3.1 und 3.5.3.2

Eine für alle Kinder oder Jugendliche angebotene Screeninguntersuchung auf das Vorliegen einer Hyperlipidämie (populationsweites Screening) kann Kinder oder Jugendliche mit FH oder anderen monogenetischen Hyperlipidämien sowie Kinder mit MFD identifizieren. Die Mehrzahl der publizierten Arbeiten zur Frage eines Lipidscreenings in pädiatrischen Populationen nennt als Ziel die Erkennung von FH-Betroffenen. Diese Zielsetzung wird auch von dieser Leitliniengruppe unterstützt.

Ein populationsweites FH-Screening im Kindesalter ist mit einer Reihe weiterer diagnostischer, therapeutischer und/oder Überwachungsmaßnahmen zu kombinieren (sogenannte Screening-Kette). Diese Interventionen sollen auf intermediäre und langfristige gesundheitsbezogene Endpunkte einwirken, wie Veränderungen der Cholesterinkonzentration im Blut bzw. das spätere Auftreten kardiovaskulärer Ereignisse. Angesichts der Komplexität dieser Screening-Kette erfordert die Bewertung der Gesamtwirksamkeit einer Screeningstrategie einen Ansatz, der Evidenz zu mehreren Schlüsselfragen berücksichtigt, welche entweder direkt oder indirekt mit dem Screening in Zusammenhang stehen oder essenzielle Hintergrundinformationen liefern. Dabei macht der lange Zeitraum zwischen einem FH-Screening im Kindesalter und dem möglichen Nutzen der Maßnahme hinsichtlich der Prävention von Herzinfarkten und Todesfällen im späteren Erwachsenenalter eine randomisierte, prospektive Studie zu dieser Fragestellung schwierig. Deshalb bewerten wir hier die Option eines populationsweiten Screenings anhand der Wilson-und-Jungner-Kriterien (*Wilson et al. 1968*), welche von der WHO als Hilfe zu Entscheidungen zu Screening Maßnahmen anerkannt wurden (*World Health Organization (WHO) 2020*).

Die Evidenz zu den u. g. Kriterien 2, 5 und 8 (Hauptforschungsfragen, festgelegt durch die Leitliniengruppe) wurde systematisch recherchiert, bewertet und zusammengefasst (mittels einer Überprüfung von SÜ). Bei der Bewertung der übrigen Kriterien wurde die Evidenz i) aus methodisch recherchierten Kontextfragen (siehe Evidenzbericht), ii) aus aktuellen, nicht systematisch identifizierten SÜ und/oder relevanten Primärstudien (soweit verfügbar) sowie iii) bei fehlender Evidenz durch Expertenmeinungen ergänzt. Aufgrund eingehender Analyse der Datenlage bewerten wir fünf Kriterien als erfüllt, vier teilweise und eines als nicht erfüllt.

Kriterium 1: Die Erkrankung sollte ein wichtiges Gesundheitsproblem darstellen.

(Kriterium 1: Die Erkrankung soll ein bedeutsames Gesundheitsproblem sein. Eine Erkrankung, für die ein Screeningverfahren etabliert wird, sollte ein relevantes Gesundheitsproblem darstellen – definiert durch hohe Prävalenz, potenziell schwerwiegende gesundheitliche Folgen und fehlende Erkennung im Gesundheitssystem) (*Wilson et al. 1968*)

Die Prävalenz der heterozygoten FH (HeFH) liegt bei etwa 1:250 bis 1:500 (*Guirguis-Blake et al. 2023*). Für Deutschland ergibt dies eine geschätzte Zahl von 150.000-300.000 betroffenen Erwachsenen und etwa 12.500 - 25.000 Kindern und Jugendlichen. Aufgrund der hohen Prävalenz und dem bedeutenden langfristigen Gesundheitsrisiko der FH wurde die Erkrankung als „Tier 1“ genetische Veranlagung durch das US Center for Disease Control and Prevention

(US Center DCP) eingestuft, womit mit Erkennen (Identifikation) und Behandlung der FH das Potential für eine signifikante positive Wirkung (Impact) auf die öffentliche Gesundheit gegeben ist (*Centers for Disease Control and Prevention (CDC) 2014*).

Unbehandelt führt die HeFH bei etwa 70% der Betroffenen aufgrund dauerhaft erhöhter LDL-C-Spiegel ab der Geburt zu einer signifikanten Erhöhung des Risikos für vorzeitige atherosklerotisch-kardiovaskuläre Erkrankungen (ASCVD) (*Ference et al. 2017*). Atherosklerotische Veränderungen können dabei subklinisch bereits im Kindesalter beginnen (*McGill et al. 2000*; *Marks, Thorogood, Neil, and Humphries 2003*) und sich bei FH-Betroffenen schon vor dem 40. Lebensjahr klinisch manifestieren, abhängig vom Ausmaß der LDL-C-Erhöhung (*McGill et al. 2000*). Unbehandelt entwickeln Betroffene früher als Menschen ohne eine FH eine koronare Herzkrankheit (KHK) (*Marks, Thorogood, Neil, and Humphries 2003*), wie frühere prospektive Kohortenstudien mit jahrzehntelanger Nachbeobachtung zeigten. In der i3C-Kohorte (N > 38.000; >30 Jahre Follow-up) war eine Erhöhung des Gesamtcholesterins im Kindesalter um 1 SD mit einem 30 % erhöhten Risiko für kardiovaskuläre Mortalität im Erwachsenenalter assoziiert (*Guirguis-Blake et al. 2023*). Die Young Finns Study zeigte bei persistierender Dyslipidämie von der Kindheit bis ins junge Erwachsenenalter eine erhöhte Prävalenz von Karotisplaques– selbst wenn sich Lipidwerte im weiteren Verlauf normalisierten (*Koskinen et al. 2023*). In einer niederländischen Langzeitkohorte (Follow-up: 20 Jahre) entwickelten unbehandelte Eltern von Kindern mit FH deutlich häufiger koronare Ereignisse als die frühzeitig mit Statinen behandelten Kinder (Hazard Ratio deutlich >10) (*Luirink et al. 2019*). Vor allem die kardiovaskulären Folgeerkrankungen bestimmen die Prognose, Einschränkungen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, erhöhte Mortalität und hohe gesundheitsökonomische Kosten. Mit den heute verfügbaren effektiveren Therapieoptionen scheinen die Auswirkungen allerdings weniger drastisch zu sein. Eine populationsweite Datenauswertung aus Dänemark zeigte eine deutlich verbesserte Prognose bei FH-Betroffenen im Laufe der letzten Jahrzehnte (*Reeh et al. 2025b*). Im Jahr 1978 war das erreichte Lebensalter mit FH noch 22 Jahre geringer als bei Menschen ohne FH, während sich im Jahr 2021 das Todesalter nicht signifikant nur um ein Jahr unterschied, obwohl die FH-Diagnose im beobachteten Zeitraum erst im mittleren Alter mit 49-65 Jahren (Frauen) bzw. 45-59 Jahren (Männer) gestellt wurde. FH-Betroffene erlitten eine koronare Herzerkrankung im Jahr 1978 um 21 Jahre früher als Nicht-Betroffene, jedoch im Jahr 2021 nur noch um 7 Jahre früher (*Reeh et al. 2025b*). Diese deutlich verbesserte Prognose scheint durch die Anwendung effektiverer präventiver und therapeutischer Maßnahmen erreicht worden zu sein, wie effektiverer lipidsenkender und kardiologischer Therapien.

Es wird angenommen, dass die FH in Deutschland ebenso wie in vielen anderen Ländern unterdiagnostiziert ist, auch wenn belastbare Daten nicht vorliegen (*Schmidt et al. 2017*; *Marz et al. 2023*). In einigen europäischen Ländern wurden Screening Programme implementiert und eine hohe Diagnoserate berichtet, so in den Niederlanden mit Anwendung eines populationsweiten Kaskadenscreenings (71 % Detektionsrate) oder Norwegen (43%) (*Nordestgaard et al. 2013*). Allerdings liegt in der Mehrzahl anderer Länder der Anteil diagnostizierter FH-Patienten offenbar unter 5%.

Insgesamt folgern wir, dass die FH ein bedeutsames Gesundheitsproblem darstellt und in Deutschland unterdiagnostiziert erscheint. Dieses Kriterium ist erfüllt.

Kriterium 2: Es sollte eine anerkannte Therapie für nachweislich erkrankte Patienten geben.

(Kriterium 2: Vorhandensein einer Behandlung. Es sollte eine anerkannte und wirksame Behandlung für die Krankheit geben. Die Behandlung im Frühstadium muss wirksamer sein als im Spätstadium) (*Wilson et al. 1968*)

Die vorhandenen Erkenntnisse über Nutzen und Schaden der Behandlung von Kindern mit FH und MFD sind in Kapitel 5 zusammenfassend dargestellt. Die dort berichtete Evidenz zeigt, dass Statine als lipidsenkende Therapie bei Kindern mit FH wirksam und weitgehend sicher sind. Die bei Kindern mit FH auftretende Verdickung der Intima-Media in der Arteria carotis ist unter lipidsenkender Therapie reversibel (*Wiegman, Ruzza, et al. 2024*). Hinsichtlich anderer lipidsenkender Medikamente, wie Ezetimib oder PCSK9-Hemmer, welche ebenfalls eine Wirksamkeit zur Lipidsenkung bei pädiatrischer FH zeigten, beschränkt sich die vorhandene Evidenz jedoch auf einzelne Studien mit kurzer Nachbeobachtungsdauer (Alirocumab: 24 Wochen doppelblindes RCT plus 80 Wochen open-label, Evolocumab: 24 Wochen, Statin plus Ezetimib: 33 Wochen, Ezetimib: 12 Wochen, Statine: mediane Nachverfolgungsdauer 24 Wochen, Bereich 6-104 Wochen).

Es wurden keine Interventionsstudien identifiziert, in denen die Wirksamkeit einer Behandlung mit Statinen oder anderen Arzneimitteln bei Kindern mit FH im Hinblick auf langfristige kardiovaskuläre gesundheitliche Endpunkte untersucht wurde. Die verfügbaren Studien zeigten innerhalb der meist kurzen Nachbeobachtungszeit keine signifikanten Unterschiede zwischen den Interventions- und Kontrollgruppen in Bezug auf unerwünschte Ereignisse. Basierend auf der derzeit verfügbaren Evidenz erscheinen Statine auch bei Kindern kurzfristig wirksam und sicher; bezüglich der langfristigen Sicherheit besteht jedoch weiterer Forschungsbedarf. Für Kinder mit MFD zeigen die Ergebnisse der SÜ keine Studien zum Nutzen und Schaden einer medikamentösen Behandlung. Insgesamt ist die identifizierte Evidenz begrenzt. Studien, welche Verhaltensinterventionen (wie die Förderung einer gesunden Ernährung) untersuchten, zeigten lediglich eine geringe lipidsenkende Wirkung, die zudem im Laufe der Zeit nachließ (siehe Kapitel 4).

Longitudinale Beobachtungsstudien aus den 1970er bis 2000er Jahren zeigen eine Assoziation des Risikos für kardiovaskuläre Erkrankungen abhängig von Höhe und Zeitdauer erhöhter Cholesterin- bzw. LDL-C-Werte (*Guirguis-Blake et al. 2023*). Dies legt nahe, dass ein früherer Beginn einer effektiven Cholesterinsenkung einen größeren präventiven Nutzen haben kann.

Im IQWiG-Rapid Report (*IQWiG 2024a*) wurde eine einzige retrospektive, vergleichende Kohortenstudie (*Luirink et al. 2019*) mit zeitlich nicht paralleler Kontrollgruppe identifiziert, deren methodische Qualität mit einem hohen Verzerrungsbias eingestuft und deren Evidenzqualität als sehr niedrig bewertet wurde. Die Studie berichtete Ergebnisse zu relevanten Endpunkten wie Gesamtmortalität, kardiovaskulärer Mortalität, kardiovaskulären Ereignissen sowie schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen. Es zeigte sich ein statistisch

signifikanter Vorteil hinsichtlich kardiovaskulärer Ereignisse zugunsten eines frühzeitigen Beginns einer Statintherapie im Kindes- und Jugendalter. Hinweise auf potenzielle Schäden in Bezug auf schwerwiegende unerwünschte Ereignisse sowie auf Wachstum und Entwicklung bei frühzeitig behandelter FH lagen nicht vor. Insgesamt wurde die frühe Statintherapie bei einigen Kindern mit heterozygoter FH (mit schwererer Form der FH) als vorteilhaft betrachtet. Jedoch wurde die Evidenz hinsichtlich des optimalen Zeitpunkts eines Therapiebeginns mit Statinen bei allen Kindern und Jugendlichen mit heterozygoter FH (wie etwa jenen, die durch ein populationsweites Screening identifiziert wurden) als sehr unsicher eingestuft, und eine Übertragbarkeit auf alle Kinder und Jugendlichen mit HeFH wurde nicht gesehen (*IQWiG 2024a*).

Hinsichtlich einer MFD fehlen aussagekräftige Studienergebnisse, bei welchen Kindern und Jugendlichen mit welchen Lipidkonzentrationen eine Therapie z. B. ab dem Schulalter eine deutliche Risikosenkung für spätere Herz-Kreislauf-Erkrankungen erreichen kann.

In den fünf qualitativen Studien zu Einstellung und Präferenzen von Eltern in Bezug auf die frühzeitige Behandlung von Kindern mit FH (*Mackie et al. 2015*; *Keenan et al. 2019*; *Tsai et al. 2024*; *Urke et al. 2019*; *Yeung et al. 2021*) (Evidenzbericht, Kapitel 5.3) wurde festgestellt, dass Eltern eine frühzeitige Statin-Behandlung befürworteten, um die zukünftige Gesundheit ihrer Kinder zu schützen (*Keenan et al. 2019*; *Tsai et al. 2024*). Andere Eltern zogen es vor, die Therapie zu verschieben, weil sie Bedenken hinsichtlich der langfristigen Sicherheit und der Wirksamkeit hatten und den Wunsch hatten, die Lebensnormalität zu erhalten (*Keenan et al. 2019*; *Tsai et al. 2024*; *Yeung et al. 2021*). Zu den Faktoren, welche die Entscheidungen der Eltern für eine frühzeitige Statin-Behandlung positiv beeinflussten, gehörten aufgetretene Symptome einer FH, die Familienvorgeschichte, die elterliche Verantwortung und das Vertrauen in die behandelnden Ärzte (*Mackie et al. 2015*; *Keenan et al. 2019*; *Tsai et al. 2024*; *Yeung et al. 2021*). Hingegen wirkten sich Faktoren wie das weibliche Geschlecht oder widersprüchliche medizinische Empfehlungen hemmend auf die Entscheidungen der Eltern für eine Statintherapie aus (*Mackie et al. 2015*; *Keenan et al. 2019*; *Tsai et al. 2024*; *Yeung et al. 2021*). Jugendliche und junge Erwachsene mit FH zeigten eine variable Adhärenz zur medikamentösen und diätetischen Behandlung, wobei einige die Bedeutung der Behandlung aufgrund der asymptomatischen FH in Zweifel zogen (*Urke et al. 2019*).

Eine gezielte Behandlung der FH ist mit Maßnahmen zur Lebensstilmodifikation einschließlich diätetischer Maßnahmen ab dem Kleinkindesalter mit medikamentöser Lipidsenkung in der Regel ab dem Alter von 6-10 Jahren möglich (s. entsprechende Kapitel). Deshalb erscheint die diskutierte Diagnosestellung durch ein Neugeborenen-Screening (*Peterson et al. 2025*) problematisch, wenn im Säuglingsalter keine wirksame Therapie angeboten werden kann.

Insgesamt folgern wir, dass wirksame Behandlungsmaßnahmen für eine lipidsenkende Therapie bei FH im Kindesalter zur Verfügung stehen, während die Evidenz für eine Auswirkung auf klinische Endpunkte sowie für einen Vorteil eines Therapiebeginns im früheren Kindesalter unsicher ist. Dieses Kriterium ist erfüllt.

Kriterium 3: Es sollten Einrichtungen für Diagnose und Therapie vorhanden sein.

(Kriterium 3: Verfügbarkeit von Diagnose- und Behandlungseinrichtungen. Es müssen adäquate Einrichtungen zur Diagnose und Behandlung der Erkrankung vorhanden sein) (*Wilson et al. 1968*)

Für die Umsetzung eines populationsweiten FH-Screenings ist es notwendig, verlässliche Strukturen zur Diagnostik, genetischen Abklärung und langfristigen Behandlung sicherzustellen.

Initiales Screening

Es bietet sich an, das initiale Screening in das in Deutschland bestehende U-Vorsorgesystem für Kinder zu integrieren (z. B U9 oder U10). Bei der U9, an der etwa 80% aller Kinder teilnehmen, ist es bereits jetzt möglich, eine Blutuntersuchung vorzunehmen. Die Bestimmung von LDL-C kann im vom Kinderarzt gewählten Labor erfolgen. Im Falle einer Implementierung eines populationsweiten FH-Screenings wäre zu erwägen, die Untersuchung zu zentralisieren und mit der genetischen Analyse (aus einer Blutprobe) zusammenzuführen, um logistischen Aufwand und Kosten zu begrenzen.

Akzeptanz der Kinderärzte für ein FH-Screening

Die Pilotstudien „Vroni“ und „Fr1dolin“ haben getestet, ob eine flächendeckende Integration eines FH-Screenings in bestehende U-Vorsorgesysteme möglich ist. Die Erfahrungen aus der in Bayern durchgeführten Vroni-Studie zeigen, dass bei niedergelassenen Kinder- und Jugendärzten die für die Durchführung einer Screeninguntersuchung benötigte diagnostische Infrastruktur verfügbar ist und bei angemessener Aufwandentschädigung eine gute Akzeptanz erfahren kann (*Sanin et al. 2022*; *Sanin et al. 2025*). Die zweite Berufsgruppe, die überwiegend bei akuten Erkrankungen und in späterem Lebensalter Kinder und Jugendliche betreut, sind die Allgemeinärztinnen und Allgemeinärzte, die ebenfalls im Falle der Etablierung einer Screeninguntersuchung einbezogen werden müssten.

Genetische Untersuchung/Beratung

Im Falle der Implementierung eines populationsweiten Screenings ist eine genetische Diagnostik für Hochdurchsatzanalysen zu etablieren. Dies wäre beispielsweise an den bereits für entsprechende Analysen im Rahmen des Neugeborenen-Screenings ausgewiesenen human-genetischen Laboren möglich. Für die genetische Beratung stehen insbesondere Kinder- und Jugendärzte, Kinderkardiologen, und Lipidologen zur Verfügung, die die Fachkunde Genetik besitzen, sowie Humangenetiker oder Mitarbeiter der Screeninglabore, wobei diese Beratung ggf. auch online durchgeführt werden könnte.

Behandlung der FH im Kindesalter

Für die weitere Behandlung und Betreuung der betroffenen Kinder und Jugendlichen stehen neben den universitären, spezialisierten und ermächtigten Ambulanzen für pädiatrische Lipidstoffwechselstörungen grundsätzlich Ärztinnen für Pädiatrie, Diabetologie,

Endokrinologie, und Kinderkardiologie zur Verfügung, die in ihrer Weiterbildung entsprechend qualifiziert wurden.

Im Falle der Umsetzung eines populationsweiten Screenings und der dabei zu erwartend stark steigenden Zahl der zu betreuenden Kinder wären flächendeckend spezialisierte pädiatrische Fettstoffwechselambulanzen zu etablieren und mit ausreichenden Ressourcen auszustatten, und für alle beteiligten Fachgruppen müssten regelmäßige Weiterbildungen und Schulungen organisiert werden.

International wurde lediglich aus Slowenien die Einführung eines populationsweiten Screenings mit Messung von Gesamtcholesterin berichtet, eingebettet in ein strukturiertes System mit spezialisierten lipidologischen Zentren, genetischer Beratung und digitalem Datenregister. Es wurden Machbarkeit und Akzeptanz in der Bevölkerung berichtet (*Gidding et al. 2022*), jedoch keine Daten zu Sensitivität und Spezifität des eingesetzten Screeningverfahrens sowie keine eingehende gesundheitsökonomische Analyse.

In Australien zeigte ein Pilotprogramm zur frühzeitigen Identifikation von FH bei Kleinkindern (1–2 Jahre) im Rahmen der Impfprogramme, dass ein Screening in der Primärversorgung grundsätzlich durchführbar ist – bei gleichzeitigem Aufbau genetischer Beratungszentren und strukturierter Nachsorge (*Martin et al. 2022*).

Insgesamt erscheint es grundsätzlich möglich, die erforderliche Versorgungsinfrastruktur sowohl für ein populationsweites FH-Screening als auch für die notwendige langfristige Nachverfolgung in Deutschland aufzubauen, wenn dazu die notwendigen Ressourcen bereitstehen. Dieses Kriterium ist teilweise erfüllt.

Kriterium 4: Es sollte eine erkennbare Phase der Latenz oder Frühsymptomatik geben.

(Kriterium 4: Erkennbare Frühphase - Die Erkrankung muss eine identifizierbare Frühphase haben) (Wilson et al. 1968)

Die familiäre Hypercholesterinämie (FH) erfüllt die Voraussetzung des Kriteriums 4: Die FH ist im Kindes- und Jugendalter in der Regel asymptomatisch, aber durch dauerhaft stark erhöhte LDL-C-Werte bereits biochemisch nachweisbar, lange bevor klinische Manifestationen wie kardiovaskuläre Ereignisse auftreten (*Lozano, Henrikson, Dunn, et al. 2016*; *Barry et al. 2023*).

Die FH ist eine genetisch bedingte Störung mit meist hohen bis sehr hohen LDL-C-Werten bereits im Kindesalter, wobei die Erkrankung in den ersten beiden Lebensjahrzehnten meist keine Symptome verursacht, aber schon ab dem Schulalter atherosklerotische Gefäßveränderungen hervorrufen kann (*Barry et al. 2023*; *Wiegman et al. 2015*). Im Vergleich zu Erwachsenen liegen bei Kindern mit FH in der Regel keine klinischen Symptome wie Xanthome, Xanthelasmen, Arcus cornealis und frühzeitige atherosklerotisch kardiovaskuläre Erkrankungen vor (*Vallejo-Vaz et al. 2021*; *Wiegman et al. 2015*).

Die American Heart Association betont, dass FH ein klar definiertes, biochemisch detektierbares Frühstadium besitzt, das durch Screening (z. B. Lipidbestimmung ab dem

Kindesalter) identifiziert werden kann (*Gidding et al. 2015*). Die European Atherosclerosis Society betont ebenfalls, dass FH im Kindesalter durch LDL-C-Screening und Familienanamnese erkannt werden kann, bevor klinische Symptome auftreten (*Wiegman et al. 2015*). Wie an anderer Stelle bereits ausgeführt hat allerdings ein Teil der Träger einer FH-Mutation keine stark erhöhten LDL-C-Werte.

Somit ist die Anwendung des Wilson-Jungner-Kriteriums „erkennbares latentes oder frühes symptomatisches Stadium" bei der FH mit deutlicher Hypercholesterinämie erfüllt, da die Krankheit lange vor dem Auftreten klinischer Symptome durch erhöhte LDL-C-Werte und ggf. genetische Diagnostik identifizierbar ist (*Barry et al. 2023*; *Gidding et al. 2015*; *Wiegman et al. 2015*).

Kriterium 5: Es sollte ein geeignetes Test- oder Untersuchungsverfahren geben.

(Kriterium 5: Geeignetes Testverfahren - Es muss einen geeigneten Test für die Entdeckung der Frühphase der Krankheit geben) (Wilson et al. 1968)

Die FH ist bei der Mehrzahl der Betroffenen durch eine starke Erhöhung des LDL-C charakterisiert, die im Serum biochemisch gemessen werden kann. Mit dem Ziel, die FH-Diagnose spezifischer zu erzielen, kann die LDL-Messung um klinische Merkmale ergänzt in Scores bewertet werden. Diese Scores sind allerdings für Kinder nicht hinreichend validiert und zeigten im Vergleich zur genetischen FH-Diagnose nur eine geringe Sensitivität (0,44-0,54) (*Schmieder et al. 2025*). Als beste Option gilt die Identifikation einer FH-verursachenden Mutation, auch wenn nicht für alle identifizierten Mutationen Daten zu damit verbundenen kardiovaskulären Risiken vorliegen. Kinder mit einer FH-typischen Mutation haben zu 70% LDL-C Werte, die über der 95. Perzentile liegen (*Khera et al. 2016*; *Wald et al. 2016*). Die klinische Bedeutung einer FH-Mutation bei Kindern mit einem LDL-C unterhalb dieses Wertes ist unklar (*Johansen et al. 2021*; *Khera et al. 2016*) ebenso wie erhöhte Werte im Kindesalter ohne FH-Mutation.

Für ein populationsweites Screening erscheint ein zweistufiges Verfahren bestehend 1.) aus Anamnese und Lipidmessung im Serum und – bei Nachweis einer Lipidkonzentration über dem gewählten Grenzwert – 2.) einem anzuschließenden genetischen Test für die FH mit Auswahl wichtiger Mutationen, empfehlenswert. Hierdurch ist eine hohe Rate falsch positiver Screeningergebnisse vermeidbar, die im Falle einer alleinigen Testung nur mit Messung der Konzentration z. B. von LDL-Cholesterin im Serum - abhängig vom gewählten Grenzwert - auftreten könnte.

Diagnostische Güte eines laboranalytischen Lipidscreenings

Die evidenzbasierte Leitlinie der US Preventive Screening Task Force führte eine systematische Überprüfung großer Kohortenstudien in den USA durch (*Guirguis-Blake et al. 2023*). Sie identifizierten keine Studien, die nach einer ersten Lipidbestimmung zu einem zweiten Zeitpunkt einen Lipid- oder Gentest zur Bestätigung einsetzten, sodass kein positiver

Vorhersagewert (PPV) eines erhöhten Screening-Lipidwertes für einen zweiten Bestätigungstest ermittelt werden konnte.

Eine systematische Übersichtsarbeit des *IQWiG* untersuchte die Frage der diagnostischen Testgenauigkeit eines Serum-Lipidscreenings bei Kindern zur Identifikation einer FH auf der Grundlage von seit 2000 veröffentlichten Kohortenstudien mit mehr als 1.000 Teilnehmern (*IQWiG 2024a*). Als Indextest wurden alle eingesetzten Labortests zur Lipidbestimmung mittels kapillarer oder venöser Blutproben eingeschlossen. Molekulargenetische Analysen wurden als Referenztests angegeben. Von drei identifizierten Studien (*Wald et al. 2016*; *Futema et al. 2017*; *Sustar et al. 2022*) wurden zwei für die weitere Bewertung eingeschlossen (*Futema et al. 2017*; *Wald et al. 2016*), da nur in diesen Studien alle Kinder den Referenztest erhielten und damit eine Bestimmung von Test-Sensitivität und Spezifität möglich war. Das Risiko einer Verzerrung wurde für beide Studien als hoch eingeschätzt.

Eine dieser Studien umfasste eine Gruppe von 10.095 Kindern im Alter von 1 bis 2 Jahren, für die in Großbritannien im Rahmen von Routineimpfungen in Hausarztpraxen ein Screening auf FH angeboten wurde (*Wald et al. 2016*). Die Messung des Gesamtcholesterinspiegels wurde als Indextest und der molekulargenetische Test auf FH als Referenztest betrachtet. Cholesterinwerte wurden in Vielfache des Medians (MoM) umgerechnet, als Maß für die relative Abweichung eines individuellen Wertes vom Median der Gesamtpopulation. Ein positives Screeningergebnis war definiert als ≥ 1,53 MoM, entsprechend einem Gesamtcholesterinwert ≥ 5,95 mmol/L (≥ 230 mg/dL). Die Messung des Gesamtcholesterins zeigte eine niedrige Sensitivität von 54,1 % (95% CI: 38,4% bis 69,0%) und eine Spezifität von 99,3 % (95% CI: 99,1% bis 99,4%) für die FH-Diagnose. Bei 72 Kindern (0,71 % der Gesamtkohorte) wurden falsch-positive Ergebnisse beobachtet (PPV: 21,7%; 95% CI: 14,5% bis 31,2%])(*IQWiG 2024a*).

In einer zufällig ausgewählten Teilstichprobe von 1.503 Kindern aus der Gruppe der Studienteilnehmenden an der „Avon Longitudinal Study of Parents and Children“ (ALSPAC) in Großbritannien wurde LDL-C im Alter von etwa 10 Jahren bestimmt (*Futema et al. 2017*). Als Referenztest wurde ein molekulargenetischer Test auf FH verwendet. Ein positives Screeningtestergebnis wurde auf der Basis vorhergehender Überlegungen (*Wald et al. 2011*) definiert als LDL-C ≥ 1,84 MoM, entsprechend LDL-C ≥ 4,25 mmol/L (≥ 164 mg/dL). Die Sensitivität für eine FH-Erkennung betrug 66,7 % (95 % CI: 20,8% bis 93,9%), die Spezifität 100% (95 % CI: 99,7% bis 100%). Zwei von 1.497 Kindern hatten ein positives Testergebnis für LDL-C, ohne falsch positive Ergebnisse aufgrund der Ergebnisse des Referenztests (Positive Predictive Value, PPV: 100% [95% CI: 34,2% bis 100%]) (*IQWiG 2024a*). Die Autoren der ALSPAC-Studie folgerten, dass die vorgeschlagenen LDL-C-Grenzwerte für das FH-Screening bei Kindern weniger genau für die FH-Identifikation waren als zuvor angenommen. Sie halten eine sequenzielle Strategie mit biochemischem Screening und anschließender gezielter Sequenzierung von FH-Genen bei Screening-positiven Kindern für eine prüfenswerte Strategie (*Futema et al. 2017*).

Die Autoren der IQWiG-Analyse verweisen darauf, dass die in den eingeschlossenen Studien berichteten PPVs erheblich voneinander abweichen (*IQWiG 2024a*). Dies deutet darauf hin,

dass die Bestimmung des LDL-C-Spiegels ein geeigneterer Screening-Test zu sein scheint als die Messung des Gesamtcholesterins. Angesichts der hohen Spezifität beider Tests (LDL-C und Gesamtcholesterin) würde bei den gewählten Grenzwerten die Mehrzahl nicht betroffener Kinder korrekt klassifiziert. Die Autoren merken an, dass jedoch ein beträchtlicher Anteil der Kinder mit FH nicht als Betroffene erkannt werden, wenn die in den eingeschlossenen Studien eingesetzten Tests und Grenzwerte angewandt werden (niedrige Sensitivität).

Die Autoren der IQWiG-Analyse analysierten auch Daten aus den beiden deutschen Screeningstudien Vroni und Fr1dolin (*IQWiG 2024a*). In der Vroni-Studie wurde in teilnehmenden Praxen für Kinder in Bayern im Alter von 5 bis 14 Jahren, die im Rahmen der pädiatrischen Vorsorgeuntersuchungen U9 bis J1 eingeschlossen wurden, mit einem gemessenen LDL-C > 3,36 mmol/L (> 130 mg/dL) eine genetische Testung angeboten. Bei Kindern mit einem niedrigeren LDL-C erfolgte dies nicht, sodass Sensitivität und Spezifität des Screenings nicht bestimmt werden konnten. Der PPV eines im Lipidscreening bestimmten LDL-C 3,36 mmol/L (> 130 mg/dL) wurde mit 15-16 % berechnet, d.h. 15-16 von 100 Kindern mit einem LDL-C-Wert 3,36 mmol/L (> 130 mg/dL) würden als FH-Betroffene diagnostiziert. In der Fr1dolin-Studie, in der über 15.000 Kinder aus Niedersachsen und Hamburg eingeschlossen wurden, erfolgte das Screening im Alter von 2 bis 6 Jahren. Es wurde ein LDL-C-Schwellenwert von 3,5 mmol/L (135 mg/dL) angewendet, bei einem zweiten LDL-C-Wert über 3,5 mmol/L (135 mg/dL) wurde eine genetische Testung auf FH angeboten. Da Kinder mit LDL-C unterhalb des Schwellenwerts nicht weiterverfolgt wurden, berichteten die Autoren des IQWiG weder zur FH-Prävalenz noch zum positiven prädiktiven Wert (PPV) und schlossen die Studie aufgrund der optionalen, nicht-systematischen FH-Diagnoseverifizierung im Rahmen der genetischen Testung von einer weiteren Bewertung aus (*IQWiG 2024a*).

In beiden deutschen Studien lagen die angewandten LDL-C-Schwellenwerte unter denen der vom IQWiG analysierten Studien. Hierdurch ist mit einer höheren Test-Sensitivität und FH-Erkennungsrate (detection rate), aber einer geringeren Spezifität und einer höheren Rate falsch-positiver Ergebnisse hinsichtlich der Identifikation von FH-Betroffenen zu rechnen.

In der Analyse von Sustar et al. (*Sustar et al. 2022*), die vom IQWiG-Bericht aufgrund methodischer Limitationen ausgeschlossen wurde, wurden Daten aus zwei unabhängigen Populationen ausgewertet: aus dem populationsweiten „Opt-out“-Screeningprogramm auf Hypercholesterinämie in Slowenien sowie aus dem populationsweiten „Opt-in“-Screeningprogramm in Niedersachsen (als Teil der Fr1dolin-Studie). Die Autoren berichteten bei Anwendung eines LDL-C-Schwellenwertes von 3,5 mmol/L (135 mg/dL) eine Sensitivität von 90,5 % und eine Spezifität von 55,3 % zur Bestätigung einer FH. Allerdings ist auf Grundlage der Publikationen unklar, wie diese Daten berechnet wurden.

Die Autoren der IQWiG-Analyse folgerten, dass die verfügbare Datenlage nicht für eine Bewertung ausreicht, welche Testmethoden und welche Grenzwerte für ein populationsweites Screening auf FH bei Kindern geeignet sind (*IQWiG 2024a*).

Eine nach Abschluss der IQWiG-Analyse veröffentlichte Pilotstudie zu einem Neugeborenenscreening auf FH mit Nutzung auf Filterpapier getrockneter Blutproben führte

eine Messung von LDL-C und ApoB durch, gefolgt von einer weiterführenden genetischen Untersuchung. Hiermit wurde in Wisconsin, USA eine genetisch bestätigte FH mit einer Prävalenz von 1 auf 625 gefunden (*Peterson et al. 2025*), die niedriger ist als die in der Literatur berichtete Prävalenz.

Unter Berücksichtigung der bestehenden Aussagenunsicherheit erkennt die Leitliniengruppe an, dass es begrenzte Hinweise darauf gibt, dass die Messung des LDL-C eine geeignetere Testmethode für das Screening auf FH darstellen könnte als die Messung des Gesamtcholesterins. Die Leitliniengruppe weist zudem darauf hin, dass die Anwendung eines vergleichsweise niedrigen LDL-C-Schwellenwerts im Screening (z. B. 130–135 mg/dL) zur Priorisierung einer hohen Test-Sensitivität und Erkennungsrate von FH mit einer geringeren Testspezifität und einer entsprechend höheren Rate falsch-positiver Befunde einhergeht. Es erscheint notwendig, weitere Daten zur Methodik eines Screenings zu gewinnen. Dabei wären insbesondere auch die Fragen zu klären, ab welchem LDL-C-Wert Kinder mit einer FH-Mutation erkannt und einer Behandlung zugeführt werden sollten, welche Testverfahren und Grenzwerte gewählt werden sollten, welche Konsequenzen sich für Sensitivität, Spezifizität, PPV, und das Verhältnis nachzukontrollierender Kinder zu erkannten behandlungsbedürftigen Kindern mit FH ergeben, und welches Kosten-Nutzen -Verhältnis zu erwarten ist. Dieses Kriterium ist teilweise erfüllt.

Kriterium 6: Die Tests sollten für die Bevölkerung akzeptabel sein.

(Kriterium 6: Akzeptanz der Tests - Der Test muss für die Bevölkerung annehmbar sein) (Wilson et al. 1968)

Insgesamt zeigen die aktuellen qualitativen Studien mit Interview und Umfrage eine grundsätzlich positive Einstellung in der Bevölkerung zu Früherkennungsmaßnahmen von FH (Evidenzbericht, Kapitel 5.4). Studien berichten von einer überwiegend hohen Akzeptanz eines populationsweiten Screenings (*Mackie et al. 2015*; *Tsai et al. 2024*; *Tobik et al. 2023*; *Bowman et al. 2019*). Eltern und Teilnehmende befürworten häufig eine frühzeitige Intervention, die oft durch die familiäre Krankheitsgeschichte und persönliche Erfahrungen beeinflusst wird (*Tsai et al. 2024*; *Mackie et al. 2015*). Zu den wahrgenommenen Nutzen eines Screenings zählen die Früherkennung der FH, die Möglichkeit frühzeitiger Behandlungen und Lebensstiländerungen, Informationen der Familienmitglieder über potenzielle Risiken, erhöhtes Bewusstsein in der Bevölkerung für eine FH-Erkrankung sowie potenzielle Kosteneinsparungen durch die Vorbeugung assoziierter Gesundheitsprobleme. Jedoch äußerten andere Eltern und Teilnehmende Bedenken hinsichtlich möglicher psychologischer Belastungen, Nachteile bei Karrierechancen und Versicherungsprämien, finanzieller Belastungen durch kontinuierliche Behandlungen, Auswirkungen auf Familienbeziehungen und der Sorge um Versicherungsaufnahme bei Vorerkrankungen (*Tsai et al. 2024*; *Mackie et al. 2015*; *Bowman et al. 2019*; *Tobik et al. 2023*). Die betrachteten Studien weisen jedoch eine hohe potenzielle Verzerrung durch die selektive Auswahl der Studienteilnehmer. Denn die Rekrutierung erfolgte meistens aus pädiatrischen kardiologischen Präventionsambulanzen

oder Speziallipidkliniken, wodurch teilnehmende Familien bereits im Vorfeld ein Interesse an der medizinischen Versorgung für FH und oftmals ein aufgetretenes kardiovaskuläres Ereignis in der Familie hatten (*Tsai et al. 2024*; *Tobik et al. 2023*; *Mackie et al. 2015*; *Wurtmann et al. 2018*).

Studien zur Teilnahme von Familien aus der Allgemeinbevölkerung, denen ein populationsweites Screening auch dann angeboten wird, wenn keine kardiovaskulären Ereignisse bei direkten Verwandten auftraten, fehlen. In der niederländischen Kohortenstudie mit Statin-Langzeitbehandlung erreichten im Follow-up nach 20 Jahren nur 37 von 184 Patienten (20%) das Therapieziel von LDL-C < 2,59 mmol/L (< 100 mg/dL), aber 146 von 184 (79%) nahmen noch Statine ein (*Luirink et al. 2019*).

Dieses Kriterium ist teilweise erfüllt.

Kriterium 7: Der biologische Erkrankungsverlauf, einschließlich des Übergangs von der Latenzphase zur diagnostizierten Erkrankung, sollte hinreichend verstanden sein.

(Kriterium 7: Verständnis des Krankheitsverlaufs - Der natürliche Verlauf der Krankheit, einschließlich der Entwicklung vom frühen Stadium bis zur manifesten Krankheit, sollte gut verstanden sein) (Wilson et al. 1968)

Der Zusammenhang zwischen den intermediären gesundheitlichen Endpunkten im Kindes-- und Jugendalter (Lipidprofil, Marker für Atherosklerose) und den gesundheitlichen Folgen im Erwachsenenalter, wie z. B. CVD-Ereignisse oder Sterblichkeit, wurde im USPSTF-Bericht 2023 berichtet (*Guirguis-Blake et al. 2023*). Belastbare Erkenntnisse, die hauptsächlich aus prospektiven Kohortenstudien stammen, bestätigen, dass eine FH mit stark erhöhtem LDL-C bei Kindern in hohem Maße mit koronaren Ereignissen im Erwachsenenalter assoziiert ist. Darüber hinaus deuten die Ergebnisse von Beobachtungsstudien darauf hin, dass abnorme Cholesterinwerte bei Kindern oft bis ins Erwachsenenalter bestehen bleiben.

Apo(B)-haltige Partikel – wie LDL-C oder Lp(a) – sind als ursächliche Risikofaktoren für die Entstehung der koronaren Herzerkrankung anerkannt (*Ference et al. 2017*). Entscheidend für die Entstehung der koronaren Herzerkrankung sind dabei - neben anderen bekannten Risikofaktoren- 1. die Höhe des LDL-C und 2. die Dauer der Exposition.

Einen Baustein in der vielschichtigen Evidenz bilden genetische Mutationen, die über eine verringerte LDL-Rezeptorfunktion die FH verursachen. Die Folge sind deutlich erhöhte LDL-C-Werte und ein Anstieg des ASCVD-Risikos schon in jungen Jahren (*Ference et al. 2017*). Andererseits haben seltene Varianten, die zu niedrigerem LDL-C führen, ein geringeres ASCVD-Risiko zur Folge. Diese Effekte verstärken sich mit zunehmender Dauer der LDL-C-Exposition, was für eine frühzeitige Therapie extrem erhöhter LDL-C Werte spricht.

Im Jahr 2022 veröffentlichte das i3C-Konsortium eine gepoolte Analyse von sieben prospektiven Kohortenstudien (n=38.589), die Teilnehmer verfolgten, bei denen Maßnahmen in der Kindheit mit späteren kardiovaskulären Ereignissen im Erwachsenenalter assoziiert waren (*Jacobs et al. 2022*). Die Höhe der kardiovaskulären Risikofaktoren in der Kindheit (im

Alter von 3 bis 19 Jahren) war in hohem Maße mit tödlichen kardiovaskulären Ereignissen im Erwachsenenalter verbunden. Die Bogalusa Heart Study und das i3C-Konsortium bestätigen das Tracking von Serumlipiden über Jahrzehnte hinweg und ihre Assoziation mit kardiovaskulären Risiken (z. B. höhere IMT, spätere Herz-Kreislauf-Erkrankungen) (*Stanesby et al. 2024*).

Eine starke Persistenz von Lipidwerten vom Jugend- ins Erwachsenenalter unterstützt die Aussagekraft einer frühzeitigen Lipidmessung: Im Kindes- oder Jugendalter erhobene Cholesterinwerte ermöglichen mit angenommener hoher Wahrscheinlichkeit die Identifikation von Personengruppen mit einem erhöhten Risiko für spätere kardiovaskuläre Ereignisse. Eine Longitudinalstudie von Clarke et al. zeigte eine hohe Tracking-Stabilität von LDL-C über die Lebensspanne hinweg (*Clarke et al. 1978*). Mendelsche Randomisierungsstudien zeigten eine Assoziation von lebenslang niedrigen LDL-C-Spiegeln mit einem deutlich geringeren Risiko für koronare Herzkrankheit (KHK). In einer Metaanalyse natürlicher genetischer Varianten (n = 312.321) aus neun SNPs in sechs Genen zeigten Ference et al. (*Ference et al. 2012*), dass ein um 1 mmol/L (≈ 38,7 mg/dL) geringeres LDL-C im Verlauf der Lebensspanne mit einer um 54,5 % niedrigeren KHK-Inzidenz assoziiert ist – eine rund dreifach stärkere Effektgröße als bei Intervention mit später im Leben begonnener Statintherapie mit vergleichbarer Verminderung des LDL-C (*Ference et al. 2012*).

Darauf aufbauend zeigte eine Mendelsche Analyse (*Ference et al. 2024*) eine Assoziation der kumulativen LDL-C-Exposition („LDL-C-years“) mit dem langfristigen KHK-Risiko. Atherosklerotische Veränderungen wurden bei einzelnen Kindern mit FH bereits vor dem Alter von 8 Jahren festgestellt (*Narverud et al. 2014*).

Die extrem seltene BiFH resultiert aus Funktionsverlust auf beiden *LDLR*-Allelen und führt in der Regel zu LDL-C-Werten > 12,9 mmol/L (> 500 mg/dL) bereits im Kindesalter. Sie manifestiert sich typischerweise durch Myokardinfarkte (~24 Jahre) oder Revaskularisierungen (~32 Jahre). Die Anwendung spezifischer Therapeutika (Statine, LDL-Apherese, PCSK9- oder ANGPTL3-Inhibitoren) verzögert diese Ereignisse signifikant – ein weiterer Beleg für den direkten, kausalen Einfluss des sehr stark erhöhten LDL-C auf die koronare Pathologie. Dabei besteht ein kurvilinearer Zusammenhang zwischen LDL-C und atherosklerotischen Risiken, d.h. das Risiko steigt exponentiell mit stark erhöhten LDL-C-Konzentrationen, und entsprechend ist der Nutzen einer medikamentösen Lipidsenkung besonders groß bei hohen Ausgangswerten (*Navarese et al. 2018*).

Die Evidence-Synthese der US Preventive Services Task Force (*Guirguis-Blake et al. 2023*) zeigt, dass erhöhte LDL-C- oder non-HDL-C-Werte im Kindes- und Jugendalter den Verlauf bis zu späteren Atherosklerose-bedingten Ereignissen prognostizieren. Die Daten belegen, dass unbehandelte Kinder mit erhöhtem LDL-C ein deutlich erhöhtes kardiovaskuläres Risiko aufweisen, während eine frühzeitige Statin-Therapie das Risiko reduziert (*Guirguis-Blake et al. 2023*). Kohortendaten zeigen durchweg Assoziationen zwischen den Lipidwerten im Kindesalter und der cIMT im Erwachsenenalter, und eine längere Nachbeobachtung im Rahmen einer im Kindesalter begonnenen Behandlungsstudie untermauert diese Assoziation (*Luirink et al. 2019*). Insgesamt ist die Evidenzbasis für indirekte Zusammenhänge zwischen

cIMT und CVD-Ereignissen im Laufe des Lebens schwächer als die Evidenz für den Lipidpfad (*Muin J. Khoury June 23, 2023*). Insgesamt ist dieses Kriterium jedoch erfüllt.

Kriterium 8: Substantieller/moderater Nettonutzen. Es sollte vereinbarte Grundsätze dafür geben, welche Fälle behandelt werden.

(Kriterium 8: Das Risiko eines mit den Screening-Maßnahmen assoziierten physischen und psychischen Schadens muss bewiesenermaßen geringer sein als der Nutzen (substanzieller/moderater Nettonutzen) (Wilson et al. 1968)

Nach Überprüfung der SÜ, die zwischen Januar 2015 und April 2024 veröffentlicht, wurden um den Nutzen und Schaden eines populationsweiten oder selektiven Screenings auf Dyslipidämien im Kindes- und Jugendalter, insbesondere FH, zu untersuchen, wurden insgesamt fünf SÜ eingeschlossen (*Guirguis-Blake et al. 2023*; *Lozano, Henrikson, Dunn, et al. 2016*; *Lozano, Henrikson, Morrison, et al. 2016*; *Smith et al. 2016*; *Qureshi et al. 2021*). Drei von fünf SÜ dienten als Evidenzbericht und wurden im Rahmen der Leitlinie „Screening for Lipid Disorders in Children and Adolescents" durch die US Preventive Services Task Force (USPSTF) erstellt und publiziert (*Lozano, Henrikson, Dunn, et al. 2016*; *Lozano, Henrikson, Morrison, et al. 2016*; *Guirguis-Blake et al. 2023*). Diese USPSTF-Berichte sind eine kontinuierliche Fortschreibung. Die eingeschlossenen SÜ untersuchten asymptomatische und/oder bislang nicht diagnostizierte Kinder in der Allgemeinbevölkerung (n=4) oder Personen jeglichen Alters (n=1) und fokussierten entweder auf populationsweites Screening (n=1), populationsweites und selektives Screening (n=3) oder verschiedene systematische Screening-Strategien (n=1). Alle SÜ hatten zum Ziel, die langfristigen kardiovaskulären Endpunkte wie Myokardinfarkt, ischämischen Schlaganfall oder Mortalität und/oder intermediäre Endpunkte wie Veränderungen der Serumlipidkonzentrationen zu bewerten. Unerwünschte Ereignisse wurden in vier SÜ zu den untersuchten Endpunkten vorgenommen. Die Evidenzgrundlage der eingeschlossenen SÜ war unterschiedlich. Für die Bewertung des Nutzens des Screenings wurden randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) und kontrollierte klinische Studien entweder mit (n=2) oder ohne Kohortenstudien (n=2) eingeschlossen. Nur in einer SÜ wurden neben klinisch-experimentellen Studien auch Beobachtungsstudien verschiedener Studientypen berücksichtigt.

Vier qualitativ hochwertige SÜ (bewertet anhand des AMSTAR-2-Instruments) konnten keine Primärstudien identifizieren, welche die vordefinierten Einschlusskriterien bezüglich populationsweitem oder selektivem Lipidscreening erfüllten. Eine SÜ (*Smith et al. 2016*), die hinsichtlich ihrer methodischen Qualität als sehr niedrig eingestuft wurde, identifizierte lediglich eine einzige Prä-Post-Studie (*Heyden et al. 1991*) im schulischen Umfeld, welche nach einem Jahr Follow-up keinen signifikanten Unterschied in den Gesamtcholesterin-Werten zwischen gescreenten und nicht gescreenten Kindern zeigte.

Ein IQWiG Rapid Report wurde am 24.08.2024 veröffentlicht und dient zur Nutzenbewertung eines generellen, laboranalytischen Lipidscreenings zur Früherkennung einer FH im Vergleich zu keinem (bzw. keinem generellen, laboranalytischen Lipid-)Screening bei Kindern und

Jugendlichen (*IQWiG 2024a*). Für die Überprüfung wurden randomisierte kontrollierte Studien (RCTs), quasi-randomisierte kontrollierte Studien sowie prospektive vergleichende Kohortenstudien mit einer Nachbeobachtungsdauer von mindestens 12 Monaten berücksichtigt. Eingeschlossene Studien mussten Kinder und Jugendliche einschließen und den Nutzen einer Screeningkette (populationsweites Lipidscreening auf FH in Kombination mit Diagnostik und Therapie) im Vergleich zu keinem Screening untersuchen. Als relevante Endpunkte wurden Mortalität (Gesamt- und kardiovaskuläre Mortalität), Morbidität (insbesondere kardiovaskuläre Ereignisse), schwerwiegende unerwünschte Ereignisse sowie gesundheitsbezogene Lebensqualität betrachtet. In Abwesenheit von Evidenz, die die oben genannten Einschlusskriterien erfüllt, wurden Studien berücksichtigt, die einen Vergleich eines früheren versus späteren Therapiebeginns ermöglichten (siehe Kapitel zum optimalen Zeitpunkt der FH-Therapie). Zusätzlich wurden Studien zur diagnostischen Güte im Rahmen der Nutzenbewertung des Screenings berücksichtigt (siehe Kapitel zum diagnostischen Test).

Nach einer systematischen und umfassenden Literaturrecherche wurden keine relevanten vergleichenden Interventionsstudien zur Screening-Kette gefunden, und es wurde auch keine geplante oder laufende Studie identifiziert, die den Einschlusskriterien zur Nutzenbewertung eines generellen, laboranalytischen Screenings auf FH bei Kindern und Jugendlichen entsprach (*IQWiG 2024a*). Die Schlussfolgerung des IQWiG Rapid Reports stimmt mit der in dieser Überprüfung eingeschlossenen SÜ überein, in der keine direkte Evidenz zum Nutzen bezüglich intermediärer und patientenrelevanter Endpunkte und zum Schaden eines populationsweiten Screenings zur Früherkennung einer FH bei Kindern und Jugendlichen hinsichtlich gesundheitlicher Folgen im Erwachsenenalter vorlag.

Zu den möglichen Schäden eines populationsweiten FH-Screenings zählen vor allem psychosoziale Belastungen durch Etikettierung („labeling“) als „herzkrank“. Dies kann bereits im Kindesalter zu Angst, Stress oder Stigmatisierung führen. Auch Eltern fühlen sich oft schuldig, wenn sie selbst FH-Träger sind (*Wald et al. 2016*). Eine FH-Diagnose im Kindesalter könnte Implikationen auf den Versicherungsstatus bzw. auf die spätere Berufswahl (Verbeamtung) haben. Zudem kann es im Rahmen der Diagnostik zu Verunsicherung bei uneindeutigen genetischen Befunden kommen. Sogenannte Variants of Uncertain Significance (VUS) können bei Gentests auftreten und lassen sich nicht eindeutig interpretieren. Das birgt die Gefahr von Überinterpretation, unnötiger Therapie oder Fehleinschätzung des Risikos (*Sturm et al. 2018*). Darüber hinaus können sich Unterschiede in Bildungsstand oder Sprachkompetenz auf Verständnis und Umsetzung der Therapieempfehlung auswirken. Wenn nach dem Screening keine strukturierte Beratung, genetische Bestätigung oder familiäre Nachverfolgung erfolgt, bleiben Potenziale ungenutzt und damit resultiert eine negative Kosten-Nutzen-Relation (*Ademi et al. 2023*). Durch klare Indikationskriterien, sorgfältige genetische Bestätigung, qualifizierte Beratung sowie kontinuierliche Versorgung und Betreuung können die genannten Risiken reduziert werden.

Bei Kindern mit falsch-positiver Diagnose, d.h. erhöhten LDL-C-Werten ohne genetisch-bestätigte FH kann die Diagnose einer Hypercholesterinämie zu vergleichbaren psychosozialen Folgen führen (z. B. Etikettierung, Angst oder verminderte

gesundheitsbezogene Lebensqualität) wie bei Kindern mit bestätigter FH. Die von der Leitliniengruppe erstellte Überprüfung der SÜ zeigt für bei Kindern mit MFD verfügbaren nicht-medikamentösen und medikamentösen Interventionen keinen Nachweis signifikanter und anhaltend positiver Effekte auf das Lipidprofil, wenngleich im Anschluss an verhaltensorientierte Maßnahmen teilweise Verbesserungen der Nahrungsaufnahme berichtet wurden (vgl. Kapitel nicht-medikamentöse und medikamentöse Therapiemaßnahmen). Daher sind potenzielle Vorteile eines Screenings für diese Gruppe unklar.

Bei Kindern mit falsch-negativem Befund (LDL-C unterhalb des angewandten Schwellenwerts, jedoch Träger einer genetischen Mutation im Sinne einer FH) könnten die negativen Folgen einer übersehenen HeFH, wie im IQWiG-Bericht ausgeführt, weniger schwerwiegend sein als angenommen, da die Entscheidung über kardiovaskuläre Risiken und auch den Therapiebeginn primär vom Lipidprofil abhängt (*IQWiG 2024a*).

Ein populationsweites Screening kann zu einer Überdiagnose führen, wobei ein auffälliges Lipidprofil festgestellt wird, ohne dass sich daraus ein gesundheitlicher Nutzen ergibt. Wie im Bericht der IQWiG-Autoren ausgeführt, ist bislang unklar, in welchem Ausmaß ein populationsweites Lipidscreening zu Überdiagnosen führt (*IQWiG 2024a*). Bei einem LDL-Cut-off von > 3,5 mmol/L (> 135mg/dL) sind definitionsgemäß etwa 5% der Kinder auffällig, von denen aber (ohne vorherige Selektion durch Familienanamnese) nur etwa jedes 15. Kind eine FH aufweist. Für jedes korrekt identifizierte Kind mit HeFH müssen 14 Kinder über erhöhte Cholesterinwerte, mit vermutlich erhöhten kardiovaskulären Risiken, aber ohne medikamentöse Therapieoption aufgeklärt werden.

Zwar ist bekannt, dass eine HeFH bereits in vergleichsweise jungen Jahren mit kardiovaskulärer Morbidität assoziiert ist, sodass betroffene Personen potenziell vom Screening profitieren können. Dennoch wird FH als heterogene Krankheit betrachtet, was die Abschätzung möglicher Schäden durch Überdiagnosen erschwert (*IQWiG 2024a*). Die bisherigen Studien weisen auf ein deutlich erhöhtes kardiovaskuläres Risiko bei denjenigen FH-Betroffenen, die sehr stark erhöhten LDL-C-Werte aufweisen (*Luirink et al. 2019*; *Wald et al. 2016*; *Riccio et al. 2025*).

Es besteht Konsens zur Behandlung von Kindern und Jugendlichen mit genetisch gesicherter FH und stark erhöhten Lipidkonzentrationen, wobei dies Leitlinie Schwellenwerte für das LDL-Cholesterin definiert, bei denen ein Therapiebeginn im Kindes- und Jugendalter empfohlen wird. Diese Grundsätze befinden sich in weitgehender Übereinstimmung mit den Empfehlungen anderer Leitlinien und Expertengruppen befindet. Dieses Kriterium ist erfüllt.

Kriterium 9: Die Kosten (einschließlich Diagnose und Therapie der diagnostizierten Fälle) sollten in einem wirtschaftlich ausgewogenen Verhältnis zu den möglichen Kosten der medizinischen Versorgung insgesamt stehen.

(Kriterium 9: Wirtschaftliche Vertretbarkeit - Die Kosten für das Screening, die Diagnose und die Behandlung sollten in einem angemessenen Verhältnis zu den potenziellen Kosten für die medizinische Versorgung insgesamt stehen) (Wilson et al. 1968)

In der methodisch hochwertigen SÜ von Jahn et al (*Jahn et al. 2022*) wurden 14 gesundheitsökonomische Modellierungsstudien aus Europa (UK, Niederlande, Spanien, Polen), den USA und Australien von 2002 bis 2020 einbezogen, um die Kosten-Effektivität verschiedener Screeningstrategien für FH systematisch zu bewerten (*Jahn et al. 2022*). Bewertet wurden populationsweites Screening (allein oder kombiniert mit Kaskaden- oder opportunistischem Screening) bei Neugeborenen, Kindern, Jugendlichen, jungen Erwachsenen und der Allgemeinbevölkerung. Die angenommene zugrundeliegende Prävalenz von FH variierte je nach Zielpopulation, z. B. 0,2 % bei 16-Jährigen, 0,4 % bei 1–2-Jährigen und 0,5 % bei 6-Jährigen (*Jahn et al. 2022*). Die Teststrategien umfassten LDL-C-Messungen, genetische Untersuchung, oder eine sequenzielle Kombination beider Testungen. Die Spezifität einer genetischen Untersuchung wurde oft mit 100% angenommen, während bei der LDL-C-Messung sowie sequenzielle Teststrategien mit LDL-C-Messung gefolgt von genetischer Untersuchung mit hoher diagnostischer Güte, z.B. 88% Sensitivität, angenommen wurden. Die eingeschlossenen Modellierungsstudien berücksichtigten vor allem Behandlung mit Statinen, sofern klinisch indiziert. Die Adhärenz zur cholesterinsenkenden Behandlung wurde mit >80% angenommen, ohne dass hierzu belastbare Daten vorliegen. Die gesundheitlichen Endpunkte umfassten verhinderte kardiovaskuläre Ereignisse, verhinderte kardiovaskuläre Todesfälle, identifizierte FH-Fälle, Gesamtmortalität, qualitätsbereinigte Lebensjahre (QALYs), oder gewonnenen Lebensjahre (LYGs). Bei den bewerteten Studien wurden die Kosten kardiovaskulärer Ereignisse, organisatorische Kosten von Screening Programmen, Beratungskosten für das Screening, Behandlungskosten, und Kosten für Folgeuntersuchungen berücksichtigt. Die eingeschlossenen Studien verwendeten entscheidungsanalytische Modelle mit einem lebenslangen Zeithorizont aus Sicht des Gesundheitssystems. Die Modellierung in den Studien mit populationsweitem Screening erfolgte durch die Kombinationsansätze von Entscheidungsbäumen mit Lebenstafelanalysen oder Markov-Modellen und wurde in ein inkrementelles Kosten-Effektivitäts-Verhältnis (ICER) (EUR/QALY) umgerechnet.

Die Autoren stellten fest, dass keine konsistente Evidenz zur Kosten-Effektivität eines populationsweiten Screenings auf FH im Kindes- und Jugendalter vorliegt. Ein populationsweites Screening von Neugeborenen mit sequenzieller Cholesterintestung und genetischer Testung in Kombination mit dem reversen Kaskadenscreening in UK zeigte ein ICER von 14,572 EUR EUR/QALY und wurde als kosteneffektiv bewertet (*McKay et al. 2018*). Hingegen war ein populationsweites Screening bei 16-jährigen Jugendlichen in UK (*Marks, Thorogood, Neil, Wonderling, et al. 2003*) sowie bei 6-jährigen Kindern (*Pelczarska et al. 2018*) in Polen mit Cholesterintestung und anschließender genetischer Bestätigung teuer und

erzielte einen geringeren zusätzlichen gesundheitlichen Nutzen als Kaskadenscreening oder opportunistisches Screening (*Jahn et al. 2022*; *Marks, Thorogood, Neil, Wonderling, et al. 2003*; *Pelczarska et al. 2018*).

Jahn et al. wiesen darauf hin, dass die Aussagesicherheit von gesundheitsökonomischen Modellen zur Kosten-Effektivität-Analyse einer Screenings Strategie erheblich von den zugrundeliegenden Parametern abhängt. Dazu zählen die Prävalenz der FH in der respektiven Allgemeinbevölkerung, Testungsstrategie, und ihre diagnostischen Güte (Sensitivität und Spezifität), Teilnehmerrate an dem Screening-Programm, die Therapieadhärenz, langfristige gesundheitliche Nutzen für die Betroffenen, sowie die Verfügbarkeit von Ressourcen des Gesundheitssystems (*Jahn et al. 2022*). In vielen Analysen waren diese Parameter nicht vollständig transparent, bzw. wurden sehr optimistische Annahmen getroffen (*Marquina et al. 2024*), ein allgemein akzeptiertes Modell liegt leider nicht vor. Entsprechend können belastbare Aussagen zur Kosteneffektivität unterschiedlicher Screening Strategien unter den Bedingungen in Deutschland auf der Grundlage der publizierten Analysen nicht getroffen werden.

Die in 2025 veröffentlichte gesundheitsökonomische Modellierungsstudie von Bellows et al. (2025) (*Bellows et al. 2025*) präsentiert eine Analyse, welche die Kosteneffektivität eines populationsweiten, sequenziellen FH-Screenings (LDL-C-Messung, gefolgt von genetischer Testung bei Überschreiten definierter LDL-C-Grenzwerte (≥ 3,4 mmol/L [≥ 130 mg/dL], ≥ 4,1 mmol/L [≥ 160 mg/dL] oder ≥ 5,0 mmol/L [≥ 190 mg/dL]) im Alter von 10 oder 18 Jahren mit der Routineversorgung (kein Screening oder opportunistisches Screening) verglich. Es simulierte LDL-C-Verläufe über die gesamte Lebenszeit bis zum Tod, und bildete zudem den Beginn lipidsenkender Therapie, die Therapieadhärenz, kardiovaskuläre Ereignisse sowie direkte Gesundheitskosten aus der Perspektive des US-Gesundheitssektors für eine hypothetische Kohorte von 4,2 Millionen US-Kindern im Alter von 10 Jahren bzw. 18 Jahren ab (*Bellows et al. 2025*). Dieses Modell integrierte verschiedene Datenquellen aus Erwachsenen- und Kinderpopulationen einschließlich nationaler Datensätze, klinischer Studien, gepoolter longitudinaler Kohortenstudien und publizierter Literatur. Als kosteneffektiv galt ein ICER < 100000 USD pro QALY.

Diese Studie folgert, dass durch ein populationsweites, sequenzielles Screening im Alter von 10 Jahren zwischen 1385 und 1820 kardiovaskuläre Ereignisse bei Kindern mit FH über die gesamte Lebenszeit verhindert werden könnte (<0,1 % Reduktion der Gesamtzahl erwarteter kardiovaskulären Ereignisse in der Gesamtpopulation) (*Bellows et al. 2025*). Trotz dieser erwarteten Effektivität wurde keine der Screeningstrategie (Strategie mit Grenzwert ≥ 3,4 mmol/L [≥ 130 mg/dL], ≥ 4,1 mmol/L [≥ 160 mg/dL] oder ≥ 5,0 mmol/L [≥ 190 mg/dL]) im Alter von 10 Jahren im Vergleich zu der Routineversorgung als kosteneffektiv bewertet (*Bellows et al. 2025*). Auch in optimistischen Sensitivitätsszenarien, d.h. unter Annahme perfekter Therapieadhärenz, Lipidmonitoring und Therapieeinleitung, blieb das populationsweite, sequenzielle Screening im Alter von 10 Jahren deutlich über den Kosteneffektivitätsgrenzen (100000 USD pro QALY). Die Autoren berechneten, dass die Gesamtkosten des

bevölkerungsweiten sequenziellen Screenings um einen sehr hohen Anteil von 66–77 % sinken müssten, um eine Kosteneffizienz zu erreichen (*Bellows et al. 2025*).

Das in dieser Studie genutzte gesundheitsökonomische Modell basiert auf US-Versorgungsstrukturen, -Kosten und -Verhaltensmustern. Die grundsätzliche klinische Evidenz (z. B. seltene Erkrankung mit einer geringen Prävalenz) sind zwar im Allgemeinen zur Versorgungsstruktur in Deutschland ähnlich. Dennoch sind Schlussfolgerungen über die Kosten-Effektivität eines populationsweiten Screenings nur eingeschränkt auf das deutsche Gesundheitssystem übertragbar, denn die Kostenstrukturen und Versorgungssituation in Deutschland unterscheiden sich erheblich von denen in den USA. Ob ein populationsweites sequenzielles FH-Screening im Kindesalter im Vergleich zur Routineversorgung im deutschen Kontext tatsächlich kosteneffektiv bzw. nicht kosteneffektiv wäre, lässt sich nur durch eine gesundheitsökonomische Modellierung mit deutschen Daten beantworten. Dieses Kriterium ist nicht erfüllt.

Kriterium 10: Die Fallerkennung sollte ein kontinuierlicher Vorgang sein und kein „ein-für-alle-Mal"-Projekt Einrichtungen für Diagnose und Behandlung

(Kriterium 10: Kontinuierlicher Prozess - Das Screening sollte ein kontinuierlicher Prozess sein und nicht nur eine einmalige Maßnahme)(Wilson et al. 1968)

Während ein populationsweites FH-Screening für erhöhte LDL-C Werte (mit ggf. genetischer Analyse) nur einmal erfolgen muss, sind die Konsequenzen aus den Ergebnissen des Screenings als ein kontinuierlicher und langanhaltender Prozess zu verstehen. Dieser beginnt bei einem positiven Screeningbefund mit einer klinischen Erstdiagnostik, gefolgt von systematischem Follow-up zur Initiierung und Überwachung der Therapie und genetischer Familiennachverfolgung (Kaskadenscreening). Das niederländische Modell demonstriert seit über 20 Jahren die mögliche dauerhafte Umsetzung solcher Strukturen, inklusive zentralem FH-Register, Beratung, Angehörigen-Nachverfolgung und Pflegeinterface in der Regelversorgung (*Louter et al. 2017*). Auch in den USA, europäischen und asiatischen Ländern wurden Systeme aufgebaut, die fortlaufende Betreuung und Monitoring von FH-Patienten gewährleisten (CASCADE-FH-Register, EAS-FHSC, VINAFH), ergänzt durch genetische Studien, die digitale Strategien zur Sicherstellung langfristiger Implementierung testen (z. B. navigatorische Interventionen in den USA (*Johnson et al. 2024*). Insbesondere digitale Ergänzungen erhöhen Akzeptanz und Nachhaltigkeit: z. B. strukturierte digitale Erinnerungen oder navigatorische Hilfe erleichtern den Prozess für Patienten und Angehörige. Durch ein reverses Kaskaden-Screening werden pro Kind im Durchschnitt 3,5 weitere Familienmitglieder identifiziert (*Lentz et al. 2024*). Die Identifikation muss gepaart sein mit einem aktiven Tracking der Betroffenen, um möglichst viele Patienten einer erforderlichen Therapie zuzuführen. Für einen funktionierenden Screeningprozess sind eine kontinuierliche, verständliche und zielgruppengerechte Kommunikation sowie Information essenziell – sowohl gegenüber der Bevölkerung als auch im medizinischen Versorgungssystem. Voraussetzung ist die Bereitstellung von mehrsprachigem, evidenzbasiertem Informationsmaterial. Darüber hinaus

sollten Schulung und strukturierte Fortbildung der Behandelnden frühzeitig und kontinuierlich erfolgen, um eine einheitliche Umsetzung und hohe Akzeptanz des Programms sicherzustellen.

Klare Ablauf- und Therapiepfade mit Informationsschleifen ermöglichen systematische Analysen der Screeningumsetzung. Qualitätssicherung beinhaltet standardisierte Parameter für Anamnese und Labor, zeitlich gesetzte Zeiträume der Re-evaluation mit standardisierten Fragebögen für die einzelnen Abläufe von der Diagnostik, über die Identifizierung betroffener Familienmitglieder bis hin zur Therapie. Die Erfassung psychosozialer Parameter bei Betroffenen nach Diagnosestellung und Therapie kann ein weiteres Qualitätsmerkmal darstellen.

Messinstrumente, mit denen die Qualität verbessert und das Lernen unterstützt wird, müssen entwickelt und in die Weiterbildung des Screeningpersonals in Form von Feedback und Audits einfließen. Ein Monitoring zur Erfassung der Evaluation muss noch erarbeitet werden. Diese Aufgaben und die sich anschließenden wissenschaftlichen Fragestellungen legen die Einrichtung eines Registers nahe.

Aus hausärztlicher Sicht wurde abgeschätzt, dass eine vollständige Umsetzung eines populationsweiten FH-Screenings in der Primärversorgung etwa einen zusätzlichen Patientenkontakt je Arzt/Ärztin pro Arbeitstag bedeuten würde. Da die Praxen in der Primärversorgung derzeit mehr als ausgelastet seien und in Zukunft durch Nachwuchsprobleme noch mehr sein würden, wäre dies nur mit Priorisierung und Einschränkung anderer Versorgungsmaßnahmen möglich.

Insgesamt ist dieses Kriterium teilweise erfüllt.

Schlussfolgerung:

Zusammenfassend folgert die Leitliniengruppe unter Berücksichtigung der Wilson and Jungner-Kriterien *(Wilson et al. 1968)* , dass ein populationsweites Screening auf FH im Kindesalter fünf der geprüften Kriterien vollständig und vier teilweise erfüllt, während ein Kriterium nicht erfüllt ist.

FH stellt unzweifelhaft ein relevantes Gesundheitsproblem dar. Die Evidenz zur natürlichen Krankheitsentwicklung sowie zur Möglichkeit einer Diagnosestellung im frühen bzw. asymptomatischen Stadium ist belastbar. Zudem stehen geeignete diagnostische Verfahren und wirksame Behandlungsoptionen für die pädiatrische FH in Deutschland zur Verfügung. Das Screeningprogramm erscheint in der deutschen Bevölkerung als akzeptierte Maßnahme. Allerdings ist die Evidenz unsicher hinsichtlich des optimalen Zeitpunkts der Einleitung einer lipidsenkenden Therapie im Kindesalter und ihrer Auswirkungen auf langfristige kardiovaskuläre Endpunkte, wenn diese Therapie bereits im Kindesalter eingeführt wurde. Darüber hinaus liegen keine direkten Evidenzen zur Effektivität des Screeningprogramms, zu potenziellen Nutzen und möglichen Schäden vor. Zur Methodik eines Screenings ist zu entscheiden, ab welchem LDL-C Wert Kinder mit einer FH-Mutation erkannt und einer

Behandlung zugeführt werden sollten. Weitere Daten sind erforderlich, um zu entscheiden, welche Testverfahren und Grenzwerte gewählt werden sollten, welche Konsequenzen sich für Sensitivität, Spezifizität, PPV und das Verhältnis nachzukontrollierender Kinder zu erkannten behandlungsbedürftigen Kindern mit FH ergeben, und welches Kosten-Nutzen -Verhältnis zu erwarten ist (s. evidenzbasiertes Statement 3.5.3.1). Diese Grundlagen sollten erarbeitet werden, auch um die in den erweiterten WHO-Kriterien aufgestellte Forderung zu erfüllen, dass wissenschaftliche Evidenz für die Wirksamkeit von Screening-Programmen vorhanden sein soll (*Andermann et al. 2008*). Die Mehrheit der Experten und Expertinnen der Leitliniengruppe gab die Einschätzung ab, dass der zu erwartende Nutzen eines populationsweiten Screenings auf FH wahrscheinlich den möglichen Schaden dieser Intervention überwiegen würde. Dementsprechend wurde die Empfehlung zum populationsweiten Screening auf FH im Kinderalter im Expertenkonsens formuliert (s. Empfehlung 3.5.3.2).

Sondervotum der DEGAM und des BVKJ zur Empfehlung 3.5.3.2: „Populationsweites Screening für FH im Kindes- und Jugendalter“

3.5.3.3	Sondervotum der DEGAM und des BVKJ	Neu (2025)
	Die DEGAM und der BVKJ sehen bei mangelnder bzw. nicht vorhandener Evidenz und in Übereinstimmung mit den Aussagen des IQWIG-Gutachtens und der USPSTF eine „Sollte-nicht“ – Empfehlung für ein populationsweites Screening auf FH im Kindesalter: ***Ein universelles, populationsweites Screening auf FH sollte Kindern im Alter von 5-11 Jahren nicht angeboten werden.*** *Aufgrund des adressierten Forschungsbedarfs sollte ein solches Screening -wenn überhaupt- nur mit entsprechender Evaluation zum Beispiel im Rahmen einer cluster-randomisierten Studie durchgeführt werden.*	

Begründung:

- Bisher gibt es nur verwertbare Studiendaten zu selektivem bzw. Kaskadenscreening (siehe Kapitel 3.5.1 und 3.5.2, Guirguis-Blake et al. (*Guirguis-Blake et al. 2023*))
- Entsprechende Recherchen im Rahmen dieser Leitlinienerstellung sowie von IQWIG (*IQWiG 2024b*) und USPSTF (*Lozano, Henrikson, Dunn, et al. 2016*) bzw. eine hinsichtlich methodischer Qualität hochwertige Leitlinie der NICE (*NICE 2017*, *2019*) empfehlen evidenzbasiert lediglich ein Kaskadenscreening im Umfeld erst-gradiger Verwandter von Menschen mit nachgewiesener familiärer Hypercholesterinämie.
- In der Leitlinie wird festgestellt, dass es in Deutschland bisher kein erfolgreiches Kaskadenscreening gibt, während es z.B. in den Niederlanden eine Zeit lang erfolgreich implementiert wurde. Die konsequente Schlussfolgerung wäre eine Etablierung bzw. Verstärkung der Anstrengungen zu einem Kaskadenscreening, und nicht ein zusätzliches, teures und wesentlich aufwendigeres populationsweites Screening.
- Ökonomische Analysen zeigen einen überwiegenden Nutzen von selektivem Kaskaden-Screening (s. Kapitel 3.5.1 und 3.5.2); eine aktuelle US-amerikanische Berechnung sieht unterschiedliche Versionen eines universellen und sequenziellen Screenings alle als nicht kosteneffektiv an (*Gillman 2025*).
- Für ein allgemeines populationsweites Screening gibt es keine Evidenz – die bisherigen Pilotstudien in Slowenien und Deutschland haben bisher keine Daten zu Sensitivität, Spezifität, positivem und negativem prädiktiven Wert des Kosten-Nutzen-Verhältnisses publiziert; erste Ergebnisse von VRONI (*Sanin et al. 2025*) lassen ein erhebliches Selektions-Bias vermuten.
- Es gibt nur eine niederländische Langzeit-Kohorten-Studie, die einen Nutzen frühzeitiger Erkennung (mit Kaskadenscreening) und Behandlung mit harten (20 Jahres) Endpunkten nahelegen konnte (*Luirink et al. 2019*).
- Realistische ökonomische Analysen zu einem universellen Screening in Deutschland gibt es mangels valider Daten bisher nicht. Genau deswegen fordert diese Leitlinie erst

entsprechende Studien einschließlich einer gesundheitsökonomischen Bewertung (s. Kapitel 3.5.3). Aufgrund des adressierten Forschungsbedarfs sollte ein Screening nur mit entsprechender Evaluation durchgeführt werden.

- Bei einem Cut-off von z.B. LDL-C = 3,5 mmol/L (135 mg/dL) im Alter von 6-10 Jahren hat nur 1 von etwa 20 Kindern mit erhöhtem LDL-C tatsächlich eine gesicherte familiäre Hypercholesterinämie mit entsprechender Statin-Indikation (*Wald et al. 2016*). Es ist derzeit nicht konsentiert, wie dann genau weiter vorzugehen ist und bei welchen Befunden welche weitere Diagnostik oder Interventionen empfohlen werden sollen/sollten.
- Für die große Mehrzahl der Kinder mit erhöhten Lipidwerten, bei denen keine FH vorliegt, gibt es derzeit lediglich allgemeine Empfehlungen zu Ernährung und Bewegung, die auch bei normalen Lipidwerten genauso gelten. Allerdings ist bei den beunruhigten Eltern und Kindern mit hohem Gesprächs- und Betreuungsaufwand zu rechnen. (s. Kapitel 4).
- Erwachsenen mit genetisch gesicherter familiärer Hypercholesterinämie sind keineswegs alle bedroht. In einer aktuellen deutschen Querschnittsstudie (*Riccio et al. 2025*) wurde festgestellt: „… *Nur die Hälfte der Teilnehmerinnen und Teilnehmer mit genFH wies eine schwere Hypercholesterinämie auf und lediglich 2,3 % der Personen mit einer schweren Hypercholesterinämie hatten eine genFH. Diese Ergebnisse verdeutlichen die Notwendigkeit, die Zusammenhänge zwischen genetischen Varianten und LDL-C-Werten besser zu verstehen, bevor genetische Screening-Programme zur Identifizierung von genFH-Fällen eingeführt werden…*“
- Der Aufwand für ein populationsweites Screening zusätzlich zu den nach dieser Leitlinie ausgesprochenen Empfehlungen zur Verhaltensprävention bindet vermutlich erhebliche Ressourcen und bedeutet bei bereits jetzt mehr als ausgelasteten pädiatrischen und allgemeinmedizinischen Praxen eine Verschlechterung der Versorgung anderer Beratungsanlässe / Kinder – ohne erwiesenen Nutzen.

Sondervotum des DGKJ-Vorstandes zur Empfehlung 3.5.3.2: „Populationsweites Screening für FH im Kindes- und Jugendalter“

3.5.3.4	Sondervotum des DGKJ-Vorstandes	Neu (2025)
	Der DGKJ-Vorstand spricht sich gegen die Durchführung eines populationsweiten Screenings auf eine FH bei Kindern aus. Die Empfehlung des DGKJ-Vorstandes lautet vor diesem Hintergrund wie folgt: ***Ein populationsweites Screening auf FH sollte Kindern im Alter von 5-11 Jahren derzeit nicht angeboten werden.***	

Begründung:

Die Bewertung der Screeningkriterien nach Wilson und Jungner, zeigt, dass 6 von 10 Kriterien nicht erfüllt sind (siehe Anlage B im Leitlinienreport). Vor diesem Hintergrund befürwortet der DGKJ-Vorstand ein Kaskadenscreening. Unsere Fachgesellschaft erkennt, ebenso wie die Autor/-innen der Leitlinie, die Notwendigkeit, die Familiäre Hypercholesterinämie (FH) als relevantes Gesundheitsproblem frühzeitig zu diagnostizieren, um Behandlungsoptionen zu prüfen. Die DGKJ engagiert sich diesbezüglich seit vielen Jahren in den unterschiedlichsten Gremien. Bevor jedoch ein populationsweites Screening auf eine Familiäre Hypercholesterinämie (FH) bei Kindern empfohlen werden kann, sind aus Sicht des DGKJ-Vorstandes weitere folgende Forschungsfragen zu beantworten:

1. Durch welche Optimierungsmaßnahmen kann die unzureichende Spezifität der Screeningmethode verbessert werden, um die Anzahl falsch-positiver Ergebnisse zu minimieren?
2. Welche klinischen, psychosozialen und gesundheitsökonomischen Konsequenzen resultieren bei falsch positivem Screening aus einer Überdiagnostik bzw. möglichen Übertherapie?
3. Welche organisatorischen, personellen und infrastrukturellen Voraussetzungen sind für die Versorgung von Kindern und die Beratung von deren Sorgeberechtigten bei positivem Screening-Ergebnis notwendig?

Diese Forschungsempfehlung unterstreicht die Notwendigkeit der Verbesserung wissenschaftlicher Grundlagen für ein populationsweites FH-Screening durch Studien zur Evaluation von Machbarkeit, Sensitivität und Spezifität, mittelfristiger Therapieadhärenz und Therapieeffekten, sowie Kosten-Nutzen-Verhältnis im Vergleich zu alternativen Strategien. Des Weiteren ist die Frage des Vorgehens bei Kindern mit deutlich erhöhten LDL-C-Werten ohne genetische Diagnose bislang unbeantwortet. Besonders wichtig erscheint die hier geforderte Evaluation von Sensitivität und Spezifität von verschiedenen Screening-Optionen (vgl. Evidenzbericht der Leitlinie, S. 96 ff).

Bei einer Jahrgangsstärke von 700.000 Kindern ist bei einem Cut-off von LDL > 130 bei 7,2% der gescreenten Kinder mit positiven Befunden zu rechnen. Das entspricht 50.400 Kindern. Bei einem für diesen Cut-off berichteten positiven prädiktiven Wert (PPP) von 15-16% wären 7.560 Kinder korrekt positiv getestet und 42.840 falsch positiv (S. 66). Falsch positive

Screening-Befunde sind nicht folgenlos. Sie können eine erhöhte Rate an zusätzlichen Arztkontakten und Hospitalisierungen sowie bei Eltern und Kind eine anhaltende Sorge um die weitere Entwicklung zur Folge haben mit den daraus resultierenden Folgekosten.

Die Rate falsch negativer Befunde eines LDL-C-basierten Screenings bei Kindern ist derzeit nicht quantifizierbar. In der VRONI-Studie wurden Kinder unterhalb des Grenzwerts von 130 mg/dL nicht systematisch sequenziert, sodass die Sensitivität des Verfahrens aus den Studiendaten nicht bestimmt werden kann. Verfügbare Schätzungen aus der ALSPAC-Kohorte weisen für vergleichbare biochemische Schwellenwerte auf Detektionsraten von nur etwa 60 % hin. Die Leitlinie selbst benennt keine Sensitivitätsschätzung für den gewählten Grenzwert. Damit ist das Kriterium einer geeigneten Testmethode nach Wilson und Jungner nicht belegt.

Referenzen: (*IQWiG 2024b*; *Wilson et al. 1968*; *Sanin et al. 2022*; *Riccio et al. 2025*; *Luirink et al. 2019*; *Bellows et al. 2025*; *Schmieder et al. 2025*; *Marks et al. 2002*; *Wang et al. 2024*; *Schmieder et al. 2026*; *Futema et al. 2017*)

4. Nicht-medikamentöse Maßnahmen

Dieses Kapitel adressiert die PICO-Frage zu Nutzen und Nachteilen verschiedener nicht-pharmakologischer Maßnahmen wie Lebensstil- und Ernährungsberatung, Nahrungsmittelergänzung oder körperlicher Aktivität zur Behandlung von Kindern und Jugendlichen mit familiärer Hypercholesterinämie (FH) und multifaktorieller Dyslipidämie (MFD). Die folgenden Empfehlungen basieren auf der strukturierten Suche und Evaluierung systematischer Übersichtsarbeiten zu verschiedenen Maßnahmen zur Behandlung pädiatrischer Lipidstoffwechselstörungen. Bei der Formulierung der Empfehlung flossen zudem Expertenmeinungen ein. Es wurde eine systematische Übersichtsarbeit von hoher Qualität identifiziert, die nicht-pharmakologische Interventionen für pädiatrische Dyslipidämien bewertete (*Guirguis-Blake et al. 2023*).

Die in diesem Kapitel beschriebenen Primärstudien sind die identifizierten und in der genannten systematischen Übersichtsarbeit einbezogenen Studien, welche festgelegte Kriterien mittlerer oder guter Qualität erfüllen (basierend auf den spezifischen Beurteilungskriterien der US Preventive Services Task Force, USPSTF). Das bedeutet, dass keine dieser Studien kritische Limitationen aufweist, welche die berichteten Ergebnisse in ihrer Aussagekraft wesentlich beeinträchtigen (*Guirguis-Blake et al. 2023*). Das Verzerrungsrisiko einer jeden in diesem Kapitel erfassten Studie wurde von der wissenschaftlichen Arbeitsgruppe unabhängig bewertet und in der Gesamtbewertung der Evidenzqualität berücksichtigt.

Die von der USPTSF identifizierte systematische Überprüfung umfasst nicht die Evidenz, die Empfehlungen zu einer ausgewogenen und gesundheitsförderlichen Ernährung, regelmäßiger körperlicher Aktivität und eine Begrenzung sitzender Tätigkeiten stützt. Diese Empfehlungen (4.2.1.1-2; 4.2.2.1-2) wurden im Expertenkonsens entwickelt.

4.1 Verhaltensintervention

Die Expertengruppe berücksichtigt die Komplexität des individuellen Gesundheitsverhaltens sowie von Interventionen mit dem Ziel der Verhaltensänderung. Diese Maßnahmen sind vielfältig und unterscheiden sich deutlich in ihren adressierten Gesundheits- und Lebensstilaspekten (z. B. ausschließlich Ernährung vs. Ernährung und körperliche Aktivität), ihrem Design und ihrer praktischen Umsetzung. Die Expertengruppe erkennt an, dass eine Vielzahl von Faktoren, wie die zugrundeliegende Theorie, die Wahl der angewandten Techniken zur Verhaltensänderung, die Auswahl der geprüften Gesundheitsverhalten, die Dauer und Intensität der Maßnahmen, und die Art der Durchführung die Wirksamkeit einer Intervention beeinflussen können, wie eine außerhalb der systematischen Recherche identifizierte Literaturstelle stützt (*Riley et al. 2014*). Daher unterstützen wir ausdrücklich die Berücksichtigung aktueller wissenschaftlicher Erkenntnisse im Kontext verhaltensändernder Maßnahmen bei der Konzeption und Entwicklung von Interventionen zur Förderung von Verhaltensänderungen. Traditionelle instruktive Ansätze („reine Informationsvermittlung“) sind wahrscheinlich nicht wirksam, um eine nachhaltige Verhaltensänderung zu fördern. Dagegen haben sich individuell angepasste, patientenzentrierte Interventionen und

entsprechende Beratung (z.B. motivierende Interviews) als effektiver gezeigt (*World Health Organization (WHO) 2015*). Daher ist es essenziell, dass die mit Kindern und Jugendlichen mit Lipidstoffwechselstörungen sowie deren Familien arbeitenden Gesundheitsfachkräfte (z.B. Kinderärzte, Ernährungsberatende, Pflegekräfte) Zugang zu einer angemessenen Schulung zur Unterstützung von Verhaltensänderungen erhalten, um ein optimales Gesundheitsverhalten zu fördern.

4.1.1. Verhaltensintervention für Kinder und Jugendliche mit FH

4.1.1	Empfehlung	Neu (2025)
Empfehlungsgrad: B ⇑	***Kindern und Jugendlichen mit familiärer Hypercholesterinämie (FH) sollte eine Gesundheitsverhaltens- und Lebensstilberatung angeboten werden, die eine ausgewogene, gesundheitsförderliche Ernährung, regelmäßige körperliche Aktivität, eine Begrenzung sitzender Tätigkeiten sowie Nichtrauchen adressiert.***	
Evidenzqualität für Gesamtcholesterin, LDL-C: Sehr niedrig ⨁⊖⊖⊖	Literatur: (*Guirguis-Blake et al. 2023*; *Kinnear et al. 2020*)	
	Konsensstärke: Konsens mit 89% Zustimmung der Stimmberechtigten (16 Zustimmungen von 18 Delegierten ohne Interessenkonflikte; keine Enthaltung)	

Hintergrundtext zur Empfehlung 4.1.1

Verhaltensinterventionen haben das Potenzial, gesundheitsförderliches Verhalten und Änderungen des Lebensstils zu fördern, insbesondere eine Verbesserung der Ernährungsqualität und der körperlichen Aktivität, die bei Kindern und Jugendlichen häufig suboptimal sind (*World Health Organization (WHO) 2024*). Solche Lebensstiländerungen sind mit vielfältigem gesundheitlichem Nutzen verbunden, darunter ein günstigeres Lipidprofil und ein reduziertes Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen (CVD). Kinder mit FH, die ein erhöhtes Ausgangsrisiko für CVD und die damit verbundene Mortalität aufweisen, könnten daher von einer Lebensstilberatung profitieren.

Die Überprüfung systematischer Übersichtsarbeiten identifizierte eine solche Arbeit von hoher Qualität (*Guirguis-Blake et al. 2023*), die eine einzige randomisierte kontrollierte Studie (RCT) (*Kinnear et al. 2020*) zur Bewertung von Verhaltensinterventionen bei Kindern mit FH beinhaltet. An dieser Machbarkeitsstudie nahm eine kleine Zahl von Kindern aus dem Vereinigten Königreich im Alter von 10 bis 18 Jahren mit einer genetischen Diagnose von FH sowie deren Eltern teil (n=21 Familien).

Die Studienintervention basierte auf dem Prinzip des Behavioral Change Wheel Frameworks und hatte das Ziel, die Ernährung zu optimieren, die körperliche Aktivität zu fördern und sitzende Tätigkeiten zu begrenzen. Die Ernährungsberatung umfasste eine Reduzierung der

Zufuhr gesättigter Fettsäuren und von Cholesterin sowie eine Erhöhung der Zufuhr ungesättigter Fettsäuren, Ballaststoffe, Obst, Gemüse und mit Pflanzensterinen oder -stanolen angereicherter Lebensmittel. Die Familien der Interventionsgruppe erhielten eine einmalige persönliche Ernährungsberatung (60 Minuten), gefolgt von vier weiteren telefonischen Kontakten oder E-Mail-Informationen über einen Zeitraum von 12 Wochen. Die Kontrollgruppe erhielt eine übliche Regelversorgung. Teilnehmende, die vor der Studie eine pharmakologische Behandlung erhielten, setzten diese in beiden Studiengruppen während des Interventionszeitraums fort. Die Intervention führte zu einer stärkeren Reduktion des Gesamtcholesterins (Mittelwertdifferenz, MD in der Veränderung: -0,3 mmol/L [-11,58 mg/dL]; 95%-Konfidenzintervall, 95%-KI: -0,9 bis 0,4 mmol/L [-34,75 bis 15,44 mg/dL]) und des LDL-C (MD in Veränderung: -0,36 mmol/L [-13,90 mg/dL], 95 %-KI: -0,82 bis 0,12 mmol/L [-31,66 bis 4,63 mg/dL]) als in der Kontrollgruppe. Unerwünschte Ereignisse wurden nicht beschrieben. Allerdings hatte diese Machbarkeitsstudie keine ausreichende statistische Teststärke, um eine lipidsenkende Wirkung der Intervention nachzuweisen; die beobachteten Unterschiede waren statistisch nicht signifikant. Angesichts der kurzen Nachbeobachtungsdauer und unter Berücksichtigung von Langzeitstudien zu Verhaltensinterventionen ist es zudem unklar, ob der beobachtete Effekt langfristig aufrechterhalten werden kann.

Die Vertrauenswürdigkeit der Evidenz zur Wirksamkeit von Verhaltensberatungen bei Kindern mit FH ist sehr gering. In Übereinstimmung mit den Empfehlungen der 2019 verabschiedeten Leitlinien der European Society of Cardiology (ESC) und der European Atherosclerosis Society (EAS) (*Mach et al. 2019*) sowie der NICE-Leitlinien 2019 zur Identifikation und zum Management familiärer Hypercholesterinämie (*NICE 2019*) folgerte die Leitliniengruppe dennoch, unter Berücksichtigung der erwarteten lipidsenkenden Effekte, der weiteren potenziellen gesundheitlichen Vorteile über die Lipidsenkung hinaus, des geringen potenziellen Schadens sowie der Akzeptanz der Intervention durch Patienten und ihre Familien sollte allen Kindern mit FH eine qualitativ hochwertige Gesundheitsverhaltens- und Lebensstilberatung angeboten werden, auch falls zusätzlich eine pharmakologische Therapie vorgesehen ist.

Die Leitliniengruppe betont, dass eine Verhaltensintervention für sich allein keine ausreichend wirksame Behandlungsmaßnahme für Kinder und Jugendliche mit FH und stark erhöhtem LDL-C darstellt. Die Einführung einer Verhaltensintervention sollte bei diesen Patienten nicht die Entscheidung zur Einleitung einer medikamentösen Therapie verzögern. Bei Anerkennung der Notwendigkeit einer lebenslangen medikamentösen Behandlung der FH weist die Leitliniengruppe jedoch darauf hin, dass die präventive Beeinflussung weiterer vorliegender kardiovaskulärer Risikofaktoren durch eine Verbesserung des individuellen Gesundheitsverhaltens wichtig bleibt.

4.1.2. Verhaltensintervention für Kinder und Jugendliche mit MFD

4.1.2	Empfehlung	Neu (2025)
Empfehlungsgrad: B ⇑	***Kindern und Jugendlichen mit multifaktorieller Dyslipidämie (MFD, alle Formen) sollte eine Gesundheitsverhaltens- und Lebensstilberatung angeboten werden, die eine ausgewogene, gesundheitsförderliche Ernährung, regelmäßige körperliche Aktivität, eine Begrenzung sitzender Tätigkeiten sowie Nichtrauchen adressiert.***	
Evidenzqualität: Gesamtcholesterin, LDL-C, HDL-C, Triglyzeride: Niedrig ⨁⨁⨀⨀ Nebenwirkungen: Moderat ⨁⨁⨁⨀	Literatur: (*Guirguis-Blake et al. 2023*; *Shannon et al. 1994*; *The Writing Group for the DISC Collaborative Research Group 1995*; *Obarzanek et al. 2001*)	
	Konsensstärke: starker Konsens mit 100% Zustimmung der Stimmberechtigten (15 Zustimmungen von 15 Delegierten ohne Interessenkonflikte, 2 Enthaltungen)	

Hintergrundtext zur Empfehlung 4.1.2

Bei Kindern mit MFD werden beobachtete Anomalien in Lipidwerten häufig mit Lebensstilfaktoren assoziiert, darunter ungünstige Ernährungsgewohnheiten, unzureichende körperliche Aktivität und/oder sitzendes Verhalten über zu lange Zeiträume, oft gemeinsam mit Übergewicht oder Adipositas. Daher sind Interventionen, die eine Änderung des Gesundheitsverhaltens und des Lebensstils fördern, von zentraler Bedeutung, um das Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen zu senken und die allgemeine Gesundheit zu verbessern.

Das Leitlinienteam identifizierte zwei RCTs (*The Writing Group for the DISC Collaborative Research Group 1995*; *Shannon et al. 1994*), die vor mehr als zwei Jahrzehnten durchgeführt wurden und sich ausschließlich auf Ernährungsumstellungen bezogen. Ein im Vereinigten Königreich durchgeführtes RCT (*Shannon et al. 1994*) schloss 271 Kinder im Alter von 4 bis 10 Jahren ein, die in einem Cholesterin-Screening-Programm in Kinderarztpraxen identifiziert wurden. Diese Kinder erfüllten die Einschlusskriterien der Studie, d. h. sie hatten ein Gesamtcholesterin von >4,55 mmol/L (>176 mg/dL) im Erstscreening, und bei Kontrolle ein erhöhtes mittleres Nüchtern-LDL-C, das bei Jungen zwischen 2,77 bis 4,24 mmol/L (zwischen 107 und 164 mg/dL) und bei Mädchen zwischen 2,90 bis 4,24 mmol/L (zwischen 112 und 164 mg/dL) lag. Die eingeschlossenen Teilnehmer wurden nach dem Zufallsprinzip einem von drei Studienarmen zugeteilt. Gruppe 1 erhielt eine häusliche Intervention, die auf der sozial-kognitiven Theorie basierte und in den Informationen zur optimalen Ernährung vermittelt wurden (entsprechend der Stufe-1-Diät des The National Cholesterol Education Programm). Im Rahmen dieser Intervention erhielten die Teilnehmer zehn Buchlektionen in Form von Hörbuchgeschichten, begleitenden Bilderbüchern, Papier-Bleistift-Aktivitäten für die Kinder

und einem Handbuch für die Eltern. Die Intervention wurde über einen Zeitraum von 10 Wochen durchgeführt. Kinder der zweiten Interventionsgruppe erhielten Informationen zur optimalen Ernährung von registrierten pädiatrischen Diätassistentinnen bei einer 45- bis 60-minütigen Beratungssitzung, an der das Kind sowie mindestens ein Elternteil teilnahmen. Zusätzlich erhielten die Teilnehmer gedrucktes Material für zu Hause und hatten die Möglichkeit, sich nach der Sitzung mit Fragen an die pädiatrischen Diätassistentinnen zu wenden. Kinder der Kontrollgruppe erhielten keine Intervention.

Bei der dreimonatigen Nachbeobachtung hatten die Kinder der Gruppe 1 (häusliche Intervention) eine stärkere Reduktion des LDL-C im Vergleich zur Kontrollgruppe (MD in der Veränderung: -0,17 mmol/L [-6,7 mg/dL], 95% KI nicht berichtet, p<0,05). Diese Reduktion des LDL-C nahm im Laufe der Zeit ab, sodass nach einem Jahr der Nachbeobachtung kein signifikanter Unterschied zur Kontrollgruppe mehr festgestellt wurde (*Guirguis-Blake et al. 2023*). Zwischen der zweiten Interventionsgruppe, die eine Ernährungsberatung durch einen Kinderdiätassistenten erhielt, und der Kontrollgruppe konnten keine signifikanten Unterschiede in der Veränderung des LDL-C festgestellt werden. Andere Lipidparameter oder Indikatoren von Gesundheitsrisiken wurden nicht berichtet.

Eine weitere Interventionsstudie (*The Writing Group for the DISC Collaborative Research Group 1995*), untersuchte vorpubertäre Kinder in den USA (n=663) im Alter von 8 bis 10 Jahren mit einem LDL-C im Bereich zwischen ≥ 80. und < 98. Perzentil für Alter und Geschlecht. Die Interventionsgruppe nahm an 19 Einzelsitzungen mit einem Case Manager sowie an 31 Gruppensitzungen teil, die von Ernährungsberatern, Verhaltenstherapeuten und Gesundheitspädagogen durchgeführt wurden. Alle Sitzungen fanden über einen Zeitraum von 7 Jahren an einem akademischen medizinischen Zentrum statt. Diese intensive Ernährungsintervention hatte das Ziel, die Einhaltung einer Ernährung mit geringem Anteil an Gesamtfett, gesättigten Fettsäuren (SFA) und Cholesterin sowie einem hohen Anteil von Ballaststoffen zu fördern. Die Kinder der Kontrollgruppe erhielten die übliche Regelbehandlung. Bei der 3-Jahres-Nachbeobachtung war die Reduktion des Gesamt- und LDL-C in der Interventionsgruppe stärker als in der Kontrollgruppe (MD: -0,09 mmol/L [-3,3 mg/dL], 95%-KI: -0,17 bis -0,005 mmol/L [-6,4 bis -0,2 mg/dL] für Gesamtcholesterin bzw. -0,09 mmol/L [-3,3 mg/dL], 95%-KI: -0,16 bis -0,016 mmol/L [-6,0 bis -0,6 mg/dL] für LDL-Cholesterin). Dieser Unterschied schwächte sich im Laufe der Zeit weiter ab und war bei der 7-Jahres-Nachbeobachtung nicht mehr nachweisbar. Für andere Lipidparameter, wie HDL-C und Triglyzeride, wurden zu keinem Zeitpunkt signifikante Unterschiede zwischen den Studiengruppen festgestellt.

In beiden Studien wurden neben den Lipidparametern auch die Ernährungsendpunkte untersucht. Die Studienautoren beobachteten zwar einige vorteilhafte Veränderungen in der Ernährung, wie eine geringere Aufnahme von Gesamtfett, SFA und Cholesterin, jedoch blieben diese Effekte bei längerer Nachbeobachtung nicht erhalten. In den identifizierten RCTs (*The Writing Group for the DISC Collaborative Research Group 1995*; *Shannon et al. 1994*; *Guirguis-Blake et al. 2023*) wurde kein signifikanter Schaden im Zusammenhang mit Verhaltensberatung berichtet. Diese Interventionen hatten keine negativen Auswirkungen auf

das Wachstum und die Entwicklung der Kinder, ihren Ernährungsstatus oder ihre psychosoziale Gesundheit.

Die Leitliniengruppe erkennt an, dass die Vertrauenswürdigkeit in die Evidenz zur Verhaltensberatung bei Kindern mit MFD als niedrig bis moderat einzustufen ist, die beobachteten Effekte gering waren, und diese sich über längere Zeiträume deutlich abschwächten. Allerdings erkennt die Leitliniengruppe auch an, dass die Qualität der Verhaltensinterventionen von entscheidender Bedeutung für deren Wirksamkeit ist. Unter Berücksichtigung des potenziellen gesundheitlichen Nutzens, der über die lipidsenkende Wirkung hinausgeht, des geringen potenziellen Schaden sowie der Akzeptanz der Verhaltensintervention von Patientinnen und Patienten sowie deren Familien empfiehlt die Leitliniengruppe, dass allen Kindern mit MFD (d.h. MFD mit erhöhtem LDL-C, MFD mit erhöhten Triglyzeriden, sowie MFD mit erhöhten Konzentrationen sowohl von LDL-C als auch von Triglyzeriden), insbesondere diejenigen mit gleichzeitig bestehendem Übergewicht oder Adipositas, eine qualitativ hochwertige Beratung zu Gesundheitsverhalten und Lebensstil als primäre therapeutische Maßnahme angeboten werden sollte. Alle Kinder mit MFD sollten eine Beratung zu grundlegenden Empfehlungen zu ausgewogener Ernährung, körperlicher Aktivität und Sitzverhalten bzw. körperlicher Inaktivität und Nichtrauchen auf die individuellen Bedürfnisse zugeschnittene erhalten. Bei gleichzeitig bestehendem Übergewicht oder Adipositas sollten den Betroffenen zusätzlich zur lipidsenkenden Therapie auch therapeutische Maßnahmen zur Gewichtsabnahme angeboten werden.

4.2 Empfehlungen zu Ernährung und Lebensstil

Bisherige Studien bei Kindern und Jugendlichen mit Fettstoffwechselstörungen untersuchten hauptsächlich auf Ernährungsumstellungen fokussierte, verhaltensbezogene Interventionen.

Für die Wirksamkeit verhaltensändernder Maßnahmen erscheint es jedoch wichtig, auch weitere Aspekte des Gesundheitsverhaltens in die Beratung für Kinder ab etwa 2 Jahren einzubeziehen, die für die kardiovaskuläre Gesundheit von zentraler Bedeutung sind, insbesondere körperliche Aktivität und die Begrenzung der sitzenden Lebensweise. Die Verhaltensberatung für Kinder und Familien mit Fettstoffwechselstörungen sollte unbedingt auch die Rauchprävention und/oder -entwöhnung umfassen. Im Folgenden werden die Empfehlungen zu den hier zentralen Aspekten des Gesundheitsverhaltens näher erläutert.

4.2.1 Ernährungsweise

4.2.1.1	Empfehlung	Modifiziert (2015/2025)
Experten-konsens (EK)	***Bei Hypercholesterinämie sollte die Zufuhr von langkettigen gesättigten Fettsäuren begrenzt (<10% der Energie) und durch ungesättigte Fettsäuren in der Nahrung ersetzt werden.***	
	Konsensstärke: Konsens mit 94% Zustimmung der Stimmberechtigten (16 Zustimmungen von 17 Delegierten ohne Interessenkonflikte, 1 Enthaltung)	

4.2.1.2	Empfehlung	Modifiziert (2015/2025)
Experten-konsens (EK)	***Bei Hypertriglyzeridämie (nach Ausschluss eines familiären Chylomikronämie Syndroms) sollte die Zufuhr von Mono- und Disacchariden und raffinierter Stärke begrenzt werden.***	
	Konsensstärke: starker Konsens mit 100% Zustimmung der Stimmberechtigten (17 Zustimmungen von 17 Delegierten ohne Interessenkonflikte, 2 Enthaltungen)	

Hintergrundtext zu den Empfehlung 4.2.1.1 und 4.2.1.2

Alle Kinder und Jugendliche, einschließlich derjenigen mit diagnostizierten Fettstoffwechselstörungen, sollten eine ausgewogene, gesundheitsfördernde Ernährungsweise anstreben, die den Prinzipien der nationalen (z. B. DGE) sowie internationalen Empfehlungen (z. B. FAO 2024) entspricht und ein geschlechts- und altersgerecht normales Körpergewicht unterstützt.

In (nicht durch eine systematische Suche) identifizierten longitudinalen Beobachtungsstudien zeigt sich eine Assoziation einer Ernährungstherapie zu einer mittelfristigen Senkung erhöhter LDL-C-Werte um etwa 7-15 % (*Becker et al. 1993*; *Koletzko et al. 1992*; *Hennermann et al. 1998*; *Sanchez-Bayle et al. 2003*). Allerdings liegen keine belastbaren Daten aus randomisiert kontrollierten Studien zur Ernährungstherapie bei Kindern und Erwachsenen mit FH vor, um sichere Schlussfolgerungen zur mittel- und langfristigen Effektivität einer Ernährungstherapie ziehen zu können (*Shafiq et al. 2010*). Bei Hypertriglyzeridämien kann eine Ernährungstherapie eine deutliche Triglyzeridsenkung bis zu 80% erreichen (*Kris-Etherton et al. 2000*; *Carson 2003*). Die Wirkung der Ernährungstherapie kann durch wiederholte Bestimmung der Plasmalipide in Abständen von etwa 3-6 Monaten überprüft werden. Die Ernährungsumstellung soll im Einzelfall mit dem Kinderarzt oder der Kinderärztin abgesprochen werden, da in besonderen Fällen (z. B. Vorliegen einer Essstörung oder schwere Mangelernährung) die Ernährungsempfehlungen deutlich von den Empfehlungen abweichen müssen und andere Aspekte wie z.B. ausreichende Energiezufuhr oder der Genuss am Essen im Vordergrund stehen. Bei einer Ernährungstherapie wird eine qualitätsgesicherte Beratung und Schulung unter Mitwirkung einer pädiatrisch erfahrenen Ernährungsfachkraft als unbedingt wünschenswert angesehen.

4.2.1.1 Fette

Eine adäquat durchgeführte fettmodifizierte Ernährung deckt den Energie- und Nährstoffbedarf von Klein- und Schulkindern, erlaubt eine normale Längen- und Gewichtsentwicklung und wird als sicher angesehen (*Kwiterovich 2001*; *Clauss et al. 2002*; *Koletzko et al. 1992*). Klinische Studien haben gezeigt, dass mit fettmodifizierten Ernährung auch eine adäquate Mikronährstoffversorgung erreicht wird (*Lapinleimu et al. 1995*; *Tershakovec et al. 1998*; *Obarzanek et al. 1997*; *Jacobson 1998*; *Jacobson et al. 1998*; *Niinikoski et al. 1996*; *Niinikoski et al. 2007*).

Wie in den WHO-Leitlinien 2023 (*World Health Organization (WHO) 2023*) berichtet, zeigte eine SÜ der RCT sowohl bei gesunden als auch bei Kindern mit Hyperlipidämie, dass eine

Reduktion der Aufnahme gesättigter Fettsäuren (SFA) mit einer Senkung der Gesamt- und LDL-C-Werte sowie mit einem niedrigeren diastolischen Blutdruck einherging (hohe Evidenzqualität). Auf der Grundlage einer geringen Zahl von Studien war dieser Effekt besonders ausgeprägt, wenn gesättigte Fettsäuren überwiegend durch mehrfach ungesättigte Fettsäuren oder durch eine Kombination aus mehrfach und einfach ungesättigten Fettsäuren ersetzt wurden und wenn die Zufuhr gesättigter Fettsäuren auf weniger als 10% der gesamten Energieaufnahme reduziert wurde (hohe Evidenzqualität).

Die WHO-Leitlinien 2023 (*World Health Organization (WHO) 2023*) empfehlen für alle Kinder in der Bevölkerung die Aufnahme gesättigter Fettsäuren auf maximal 10% der Gesamtenergiezufuhr zu begrenzen (starke Empfehlung der WHO). Weiterhin gemäß WHO sollen gesättigte Fettsäuren durch mehrfach ungesättigte Fettsäuren (PUFAs) (starke Empfehlung der WHO), einfach ungesättigte Fettsäuren aus pflanzlichen Quellen (bedingte Empfehlung der WHO) oder durch Kohlenhydrate aus Lebensmitteln mit natürlich vorkommenden Ballaststoffen, wie Vollkorngetreide, Gemüse, Obst und Hülsenfrüchte (bedingte Empfehlung der WHO) ersetzt werden. Eine Reduktion der SFA für sich allein zeigte keinen Nutzen für das Risiko kardiovaskulärer Erkrankungen, wenn SFA durch rasch resorbierbare Kohlenhydrate (Zucker, raffinierte Stärke) ersetzt werden.

Um eine gute Adhärenz sowie Praktikabilität der Ernährung zu erzielen und eine adäquate Energiezufuhr im Kindesalter zu sichern, rät die Arbeitsgemeinschaft für Pädiatrische Diätetik (APD) in Deutschland zu einer Zufuhr gesättigter Fettsäuren plus trans-isomerer Fettsäuren <10% der Energiezufuhr sowie von einfach ungesättigte Fettsäuren (>10% der Energie) und mäßiger Zufuhr mehrfach ungesättigter Fettsäuren (ca. 7-10% der Energie) (*Deutschen Gesellschaft für Ernährung e. V. (DGE) 2015a*, *2015b*; *Deutsche Gesellschaft für Ernährung e.V. (DGE) et al. 2025*). Die empfohlene Gesamtfettzufuhr (30-35% der Energie) (*Patro-Golab et al. 2024*) erfolgt demnach bevorzugt mit einfach ungesättigten Fetten bspw. aus Rapsöl oder Olivenöl, was sowohl das LDL-C als auch das HDL-C günstig beeinflusst, sowie zu einem gewissen Anteil mit mehrfach ungesättigten Fettsäuren bspw. aus Rapsöl und Leinöl. Eine Begrenzung der Fettzufuhr auf etwa 30% der Gesamtenergie kann bei Kindern mit Übergewicht zur erwünschten Begrenzung der Energieaufnahme beitragen.

In den Leitlinien der Nordamerikanischen Pädiatrischen Endokrinologischen Gesellschaft aus dem Jahr 2020 (*Pediatric Endocrine Society 2020*) wurde für Kinder mit Hypercholesterinämie eine Aufnahme gesättigter Fettsäuren von weniger als 7 % der Gesamtenergiezufuhr empfohlen.

In den NICE-Leitlinien (2019) wird empfohlen, dass Personen mit FH den Anteil gesättigter Fette auf maximal 10% der Energie reduzieren und sie durch einfach und mehrfach ungesättigte Fettsäuren ersetzen (*NICE 2019*).

Zusammenfassend empfehlen aktuelle Leitlinien und Expertenempfehlungen sowohl für die Allgemeinbevölkerung als auch für Betroffene mit Hypercholesterinämie, die Aufnahme gesättigter Fettsäuren zu begrenzen und diese vorzugsweise durch mehrfach ungesättigte Fettsäuren (sowohl Omega-6- als auch Omega-3-Fettsäuren) und alternativ durch einfach

ungesättigte Fettsäuren mit pflanzlichem Ursprung zu ersetzen. Diese Empfehlungen stützen sich auf die in den zitierten Leitlinien und Empfehlungen referierte Evidenz, dass eine reduzierte Aufnahme von gesättigten Fettsäuren und ihr Austausch durch ungesättigte Fettsäuren das Risiko der Gesamtmortalität und von Herz-Kreislauf-Erkrankungen verringert. Die Empfehlung eines Ersatzes der Energiezufuhr aus gesättigten Fetten durch mehrfach ungesättigte Fette beruht auf starker Evidenz, während die Datenlage zu den Auswirkungen des Ersatzes durch einfach ungesättigte Fette weniger gesichert ist (*Hooper et al. 2020*). Der Verzehr von 1-2 Fischmahlzeiten pro Woche, darunter auch fettreiche Meeresfische aus Kaltwassergebieten (Kaltwasserfische) und wenige Süßwasserfische wie Forelle und Karpfen, kann zu einer aus präventiven Gründen generell erwünschten höheren Zufuhr langkettiger Omega-3 Fettsäuren (EPA und DHA) beitragen (*EFSA Dietetic Products et al. 2014*; *Deutsche Gesellschaft für Ernährung e. V. (DGE) 2015*).

Verschiedene Leitlinien und Expertenempfehlungen raten auch zu einer Begrenzung der Cholesterinzufuhr mit der Ernährung, auch wenn die Datenlage weniger klar ist. Die empfohlene maximale tägliche Aufnahme bei Kindern mit Fettstoffwechselstörungen variiert zwischen bis zu 300 mg/Tag (*NICE 2019*) und bis zu 200 mg (*Pediatric Endocrine Society 2020*). Die Evidenz für Auswirkungen der Cholesterinaufnahme mit der Nahrung bei Kindern auf langfristige kardiovaskuläre Risiken ist allerdings unklar (*Carson et al. 2020*).

Bei Kindern mit Hypertriglyzeridämie kann bei positiver Energiebilanz eine hohe Zufuhr von rasch resorbierbaren Kohlenhydraten die Triglyzeride im Plasma erhöhen (*Starc et al. 1998*). Deswegen sollte bei einer Hypertriglyzeridämie die Aufnahme rasch resorbierbarer Kohlenhydrate (Mono- und Disaccharide) und raffinierter Stärke reduziert werden (*American Academy of Pediatrics Steering Committee on Quality et al. 2004*). Bei Patienten mit Übergewicht und Adipositas wird eine Gewichtsabnahme empfohlen (*Kris-Etherton et al. 2000*; *Deutsche Adipositas-Gesellschaft e.V. (DAG) et al. 2019*).

Experten empfehlen bei familiärem Chylomikronämie-Syndrom (FCS) (z. B. bei Lipoproteinlipasemangel) eine streng fettarme Ernährung (*Williams et al. 2018*; *Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) 2022*). Dabei können langkettige Fettsäuren in begrenzten Mengen durch mittelkettige Fettsäuren in Form von MCT-Ölen ersetzt werden, die nicht zur postprandialen Bildung von Chylomikronen beitragen (*Rouis et al. 1997*). Regelmäßige Kontrollen einer ausreichenden Zufuhr der essenziellen Fettsäuren und fettlöslichen Vitamine werden als empfehlenswert angesehen. Angesichts der unbedingten Notwendigkeit einer strikt fettarmen Ernährung bei FCS ist es wichtig, bei Kindern mit schwerer Hypertriglyzeridämie ein FCS auszuschließen.

4.2.1.2 Kohlenhydrate und Ballaststoffe

Der bevorzugte Verzehr komplexer und langsam resorbierbarer Kohlenhydrate hat im Vergleich zu rasch resorbierbaren Mono- und Disacchariden einen günstigen Effekt bei Hypertriglyzeridämie, aber nur einen mäßigen Effekt bei Hypercholesterinämie (*Hauner et al. 2012*; *Johnson et al. 2009*). Für viele Kinder ist eine streng zuckerarme und ballaststoffreiche Ernährungsweise aber unattraktiv und nur schwer durchzuhalten, sodass eine entsprechende

Empfehlung zu gehäufter Non-Konkordanz führen könnte. Deshalb erscheint bei Kindern mit Hypercholesterinämie eine strikte Begrenzung des Zuckerverzehrs und eine betont hohe Ballaststoffzufuhr nicht zielführend. Allerdings sollte die begrenzte Zufuhr gesättigter Fettsäuren nicht durch Mono- und Disaccharide oder raffinierte Stärke ersetzen werden. Für gesunde Kinder wird eine Begrenzung der Zufuhr freien Zuckern auf maximal 10% der gesamten Energieaufnahme empfohlen (*Ernst et al. 2019*).

In Bezug auf die Ballaststoffzufuhr sollte im Einklang mit den aktuellen Ernährungsempfehlungen für die Allgemeinbevölkerung (*Deutsche Gesellschaft für Ernährung e.V. (DGE) 2025*; *Deutsche Gesellschaft für Ernährung e. V. (DGE) 2015*; *Ernst et al. 2019*) der regelmäßige Verzehr von Ballaststoffen auch bei Kindern mit FH und MFD (alle Formen) gefördert werden, wobei die Zufuhr insbesondere von löslichen Ballaststoffen an die Zufuhrempfehlungen angenähert werden sollte (mindestens 14,6 g pro 1000 kcal bzw. 3,5 g pro MJ)(*Deutsche Gesellschaft für Ernährung e.V. (DGE) et al. 2025*). Die Evidenz für den Einfluss der Zufuhr von Ballaststoffen auf die Gesundheit des Herz-Kreislauf-Systems ist jedoch von begrenzter Vertrauenswürdigkeit (*Hauner et al. 2012*), und es ist möglich, dass die beobachteten assoziierten gesundheitlichen Auswirkungen auch durch den Ersatz von raffinierter Stärke und Einfachzucker durch Lebensmittel mit erhöhter Ballaststoffaufnahme vermittelt werden.

4.2.2 Körperliche Aktivität

4.2.2.1	Empfehlung	Neu (2025)
Experten-konsens (EK)	***Kinder und Jugendliche mit einer familiären Hypercholesterinämie bzw. einer multifaktoriellen Dyslipidämie (alle Formen) sollten entsprechend der generellen Bewegungsempfehlungen täglich 60 bis 90 Minuten bei moderater Intensität körperlich aktiv sein und mindestens 3-mal wöchentlich muskel- bzw. knochenstärkende Aktivitäten durchführen.***	
	Konsensstärke: starker Konsens mit 100% Zustimmung der Stimmberechtigten (17 Zustimmungen von 17 Delegierten ohne Interessenkonflikte, 1 Enthaltung)	

Hintergrundtext zur Empfehlung 4.2.2.1

Körperliche Aktivität und ein geringer Umfang sitzender Tätigkeiten verbessern das Lipidprofil und senken das Risiko von Herz-Kreislauf-Erkrankungen. Daher sollten eine Begrenzung der Bildschirmzeit sowie eine altersgerechte körperliche Aktivität gefördert werden (*Gujral et al. 2025*). Allerdings ist die Datenlage bzgl. der konkreten Wirkungen im Kontext einer familiären Hypercholesterinämie (FH) bzw. einer multifaktoriellen Dyslipidämie begrenzt. Frühere Querschnittsuntersuchungen zeigten (*Tolfrey et al. 2000*), dass trainierte bzw. aktive Kinder und Jugendliche günstigere Werte für das HDL-C, Triglyzeride und die Quotienten Gesamtcholesterin/HDL-C und LDL-C/HDL-C aufwiesen, nicht aber für Gesamtcholesterin und LDL-C. Die wenigen prospektiven bzw. Längsschnittuntersuchungen deuteten darauf hin, dass regelmäßige sportliche Betätigung, wenn überhaupt, nur einen geringen Einfluss auf die Lipoproteinspiegel von Kindern und Jugendlichen hat. Dabei zeigte sich eine HDL-C-Steigerung

bzw. eine LDL-C-Reduktion. Eine skandinavische Studie im ländlichen Raum zeigte bei einer Steigerung der täglichen intensiven Bewegung um 10 Minuten eine Reduktion der Triglyzeride um etwa 10% (*Islam et al. 2024*). Eine aktuelle systematische Übersichtsarbeit zeigte, dass auch hochintensives Training (HIIT) einen positiven Einfluss auf Gesamtcholesterin, Triglyceride und LDL-C hat (*Solera-Martínez et al. 2021*). Aufgrund der geringen Anzahl an Studien bzw. Teilnehmenden wurde keine Metaanalyse durchgeführt. Für Kinder und Jugendliche mit Übergewicht war ein langfristig durchgeführtes HIIT mit einer Steigerung der kardiorespiratorischen Fitness verbunden (*Deng et al. 2024*). Laut der Autoren sollte das Programm länger als 10 Wochen dauern, dreimal pro Woche durchgeführt werden, 2 bis 8 Einsätze pro Sitzung umfassen und ein etwa gleiches Verhältnis von Belastungs- und Ruheintervallen aufweisen.

Während im Erwachsenenalter kardiorespiratorische Fitness als Schutzfaktor gilt und mit geringeren Lipidwerten assoziiert ist (*Carrard et al. 2022*), besteht bei Kindern und Jugendlichen kein gesicherter Zusammenhang. Zusätzlich zur Verbesserung des Lipid- und Lipoproteinprofils ist Bewegungstraining mit weiteren gesundheitlichen Vorteilen für Kinder und Jugendliche assoziiert, wie bessere kardiovaskuläre Fitness, geringerer Blutdruck, eine erhöhte Insulinsensitivität und eine erhöhte Knochendichte. Zudem kann regelmäßige Bewegung das Risiko für Adipositas, Diabetes mellitus Typ 2 und andere chronische Erkrankungen senken. Cugnetto et al. (*Cugnetto et al. 2008*) wiesen darauf hin, dass insbesondere der BMI die Beziehung zwischen einer eher fettreichen Ernährung, geringer Fitness und einem ungünstigen Lipidprofil bei Jugendlichen vermittelt. Eine bessere kardiorespiratorische und/oder muskuläre Fitness ist ebenfalls mit einem geringeren Auftreten kardiometabolischer Risikofaktoren assoziiert (*de Lima et al. 2022*).

Die Weltgesundheitsorganisation empfiehlt für alle Altersklassen eine Kombination aus Ausdauer- und Krafttraining, unter Einbezug verschiedener Belastungsintensitäten (*Bull et al. 2020*). Für Kinder und Jugendliche zwischen 5-17 Jahren wird regelmäßige körperliche Aktivität von mindestens 60 Minuten pro Tag mit moderater bis intensiver Intensität hauptsächlich im Ausdauerbereich vorgeschlagen. Zusätzlich werden mindestens drei Einheiten pro Woche intensive Belastungselemente sowie Übungen zur muskuloskelettalen Stärkung. Die nationalen Bewegungsempfehlungen sehen ab dem Grundschulalter 90 Minuten an täglicher moderat-intensiver körperlicher Aktivität vor (*Graf et al. 2017*).

Grundsätzlich sollten Kinder und Jugendliche zu regelmäßiger aktiver Bewegung motiviert und diese schrittweise hinsichtlich Intensität und Häufigkeit gesteigert werden. Die Entwicklung geeigneter gesundheitsorientierter Bewegungsprogramme in der Lebenswelt der Kinder und Jugendlichen, mit besonderer Berücksichtigung sozial benachteiligter Gruppen, sollte verstärkt in den Fokus der Primärprävention gerückt werden.

Eine typische Nebenwirkung von Statinen können Muskelschmerzen sein. Für die Altersgruppe Kinder und Jugendliche gibt es dazu aber nur begrenzte Daten aus dem Leistungssportbereich. Sinzinger und O'Grady (*Sinzinger et al. 2004*) analysierten die Angaben von 22 Athleten zwischen 13 und 35 Jahren mit einer FH, von denen nur 20% angaben, keine entsprechenden Nebenwirkungen zu haben. Sie weisen auf die Besonderheit einer

lipidsenkenden Therapie bei dieser speziellen Gruppe hin. Die Behandlungspläne sollten daher auf den Risikostatus und die Sportart jedes einzelnen Athleten zugeschnitten sein (*Reamy et al. 2004*). Wenn junge Athleten mit einer familiären Hypercholesterinämie Statine erhalten, sollte ein regelmäßiges Monitoring bzgl. Muskelschmerzen erfolgen. Inwiefern der Zusammenhang zwischen Statingabe und Muskelschmerzen auf Bewegungsaktivitäten in der Allgemeinpopulation übertragen werden kann, ist aktuell nicht beantwortbar.

4.2.2.2	Empfehlung	Neu (2025)
Experten-konsens (EK)	***Bei Kindern und Jugendlichen mit familiärer Hypercholesterinämie oder multifaktorieller Dyslipidämie (alle Formen) sollte entsprechend allgemeiner Empfehlungen die tägliche Sitzzeit, insbesondere die Nutzung audiovisueller Medien in der Freizeit, begrenzt werden.***	
	Konsensstärke: Konsens mit 94% Zustimmung der Stimmberechtigten (17 Zustimmungen von 18 Delegierten ohne Interessenkonflikte, keine Enthaltung)	

Hintergrundtext zu der Empfehlung 4.2.2.2

Bei Kindern und Jugendlichen sind längere Phasen körperlicher Inaktivität mit negativen Auswirkungen auf Fitness, kardiometabolische Gesundheit, Adipositas, Verhalten/prosoziales Verhalten und Schlafdauer assoziiert (*Bull et al. 2020*). Die WHO schlägt vor, dass Kinder und Jugendliche die Zeit, die sie inaktiv verbringen, begrenzen sollten, insbesondere die Zeit, die sie vor dem Bildschirm verbringen. Konkreter sind hier nationale Empfehlungen. Danach wurden für Kleinkinder bis drei Jahre keine, für Kinder bis sechs Jahren höchstens 30 Minuten, und für Kinder im Grundschulalter höchstens eine Stunde Bildschirmzeit pro Tag und für Jugendliche maximal 120 Minuten täglich empfohlen (*Graf et al. 2017*). Hörmedien (bis zu einer Stunde) und das regelmäßige Anschauen sowie Vorlesen von Büchern wird hingegen empfohlen.

Tabelle 7: In Deutschland ausgesprochene Konsensusempfehlungen einer Gruppe von Experten zu körperlicher Aktivität und Inaktivität im Kindes- und Jugendalter (nach Tabelle von Graf et al. (*Graf et al. 2017*)).

Säuglinge und Kleinkinder
1. Säuglinge und Kleinkinder sollten so wenig wie möglich in ihrem natürlichen Bewegungsdrang gehindert werden und sich so viel wie möglich bewegen; auf sichere Umgebungsbedingungen ist zu achten.
Kindergartenkinder (4–6 Jahre)
2. Für Kindergartenkinder soll eine angeleitete und nichtangeleitete Bewegungszeit von 180 min/Tag und mehr erreicht werden.
Grundschulkinder (6–11 Jahre)

3. Für Kinder ab dem Grundschulalter soll eine tägliche Bewegungszeit von 90 min und mehr mit moderater bis intensiver Intensität erreicht werden. 60 min davon können durch Alltagsaktivitäten, z. B. Schulweg, jedoch mindestens 12 000 Schritte/Tag absolviert werden.
Jugendliche (12–18 Jahre)
4. Für Jugendliche soll eine tägliche Bewegungszeit von 90 min und mehr mit moderater bis intensiver Intensität erreicht werden. 60 min davon können durch Alltagsaktivitäten, z. B. mindestens 12 000 Schritte/Tag absolviert werden.
Spezifische Aspekte
5. Besonderheiten, aber auch Neigungen, Bedürfnisse und mögliche Barrieren der jeweiligen Zielgruppe, z. B. Alter, Geschlecht, soziokulturelle Faktoren, sollen berücksichtigt werden. 6. Allgemein soll eine Förderung der motorischen Leistungsfähigkeit alters- und geschlechtsangepasst werden. 7. Ab dem Grundschulalter soll zur Verbesserung von Kraft und Ausdauer an 2–3 Tagen pro Woche intensive Beanspruchung der großen Muskelgruppen erfolgen, jeweils unter Berücksichtigung des jeweiligen Entwicklungsstandes. 8. Bewegungsarme Kinder und Jugendliche sollten schrittweise an das Ziel herangeführt werden, z. B. durch zunächst 30 min Bewegung an 1–2 Tagen pro Woche. Anschließend werden der zeitliche Umgang, dann die Intensität gesteigert.
Sitzende Tätigkeiten in der Freizeit/Bildschirmmedien
Vermeidbare Sitzzeiten sollten auf ein Minimum reduziert werden. Neben (motorisiertem) Transport, z. B. in Babyschale oder Kindersitz oder unnötig im Haus verbrachten Zeiten, betrifft dies insbesondere die Reduktion des Bildschirmmedienkonsums auf ein Minimum:
• Säuglinge und Kleinkinder: 0 min • Kindergartenkinder: möglichst wenig, maximal 30 min/Tag • Grundschulkinder: möglichst wenig, maximal 60 min/Tag • Jugendliche: möglichst wenig, max. 120 min/Tag

[1]Moderate Intensität entspricht einer leichten Steigerung der Herzfrequenz bzw. etwas angeregterer Atmung (s.a. http://www.cdc.gov/physicalactivity/basics/children/); [2]Intensive Intensität entspricht einer deutlichen Steigerung der Herzfrequenz bzw. erheblich angeregteren Atmung (http://www.cdc.gov/physicalactivity/basics/children)

4.2.3 Zigarettenrauchen

Rauchen ist einer der wichtigsten modifizierbaren Risikofaktoren für kardiovaskuläre Ereignisse. Rauchen führt zu Gefäßschädigung, erhöhtem Cholesterinspiegel, Progression von Atherosklerose und erhöhtem Risiko einer Thrombusbildung (*Erhardt 2009*). Studien bei Erwachsenen zeigen, dass eine Raucherentwöhnung zwar keine Auswirkungen auf die Serumspiegel von Triglyzeriden, Gesamtcholesterin und LDL-C hat, jedoch mit einem Anstieg des HDL-C assoziiert ist (*Maeda et al. 2003*; *Gepner et al. 2011*). Eine durch Rauchen induzierte ungünstige Veränderung des Lipidprofils scheint also einen der Mechanismen darzustellen, durch den Tabakkonsum das Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen erhöht.

Eine Cochrane-Übersichtsarbeit mit Netzwerk-Metaanalyse untersuchte den Effekt von Verhaltensinterventionen zur Raucherentwöhnung, mit Einschluss von 33 Cochrane-Reviews mit insgesamt 312 RCTs (250563 erwachsenen Teilnehmenden) (*Hartmann-Boyce et al. 2021*). Diese Übersichtsarbeit zeigte, dass Verhaltensinterventionen zur Unterstützung der Raucherentwöhnung die Abstinenzrate erhöhen können, ohne dass unerwünschte Nebenwirkungen berichtet wurden.

Die aktuellen nationalen (NICE, 2019) (*NICE 2019*) und internationalen Leitlinien (ESC/EAS, 2019) (*Mach et al. 2019*) empfehlen die Raucherentwöhnung als eine zentrale Lebensstilmodifikation zur generellen Risikoreduktion für kardiovaskuläre Erkrankungen bei Betroffenen mit Fettstoffwechselstörungen, insbesondere FH (*NICE 2019*; *Mach et al. 2019*). Die NICE-Gruppe betont darüber hinaus, dass insbesondere Kinder und Jugendliche vom Rauchen abgehalten werden sollten und dass Gesundheitsfachkräfte Unterstützung und Beratung zur Raucherentwöhnung für Betroffene anbieten sollen, die mit dem Rauchen aufhören möchten.

Andere Stellungnahmen empfehlen, Patienten mit Hypercholesterinämie sowie deren Familienangehörige zu unterstützen, nicht zu rauchen bzw. mit dem Rauchen aufzuhören (Empfehlung 4.1.1, 4.1.2), da Tabakrauch (auch Passivrauchen) das Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse stark erhöht (*Shu et al. 2022*; *Metsios et al. 2010*). Es wird deshalb angeraten, dass die Verhaltensberatung für Kinder und Jugendliche mit Fettstoffwechselstörungen und ihre Familien sowohl die Raucherentwöhnung als auch die Raucherprävention umfasst.

4.3. Nahrungsergänzungsmittel

4.3.1. Pflanzensterine/-stanole

4.3.1	Evidenzbasierte Empfehlung	Neu (2025)
Empfehlungsgrad: **B ⇑**	***Die Evidenz für oder gegen den regelmäßigen Verzehr von Produkten mit Pflanzensterinen bei Kindern und Jugendlichen mit familiärer Hypercholesterinämie (FH) ist widersprüchlich, und die Einnahme sollte nicht empfohlen werden.***	
Evidenzqualität für Gesamtcholesterin, LDL-C: Sehr niedrig ⊕⊖⊖⊖ Evidenzqualität für Nebenwirkungen: Sehr niedrig ⊕⊖⊖⊖	Literatur: (*Guirguis-Blake et al. 2023*; *Amundsen et al. 2002*; *de Jongh et al. 2003*; *Gylling et al. 1995*)	
	Konsensstärke: Konsens mit 89% Zustimmung der Stimmberechtigten (16 Zustimmungen von 18 Delegierten ohne Interessenkonflikte, 1 Enthaltung)	

Hintergrundtext zu der Empfehlung 4.3.1

Pflanzensterine/-stanole hemmen die intestinale Cholesterinabsorption und werden daher als potenzielle Behandlungsoption für Dyslipidämien bei Erwachsenen und Kindern in Betracht gezogen. Drei kleine randomisierte, placebo-kontrollierte Crossover-Studien (*Amundsen et al. 2002*; *de Jongh et al. 2003*; *Gylling et al. 1995*) zur Untersuchung der lipidsenkenden Wirkung von Pflanzensterinen bei Kindern mit FH wurden durch die USPSTF in einer systematischen Recherche identifiziert.

In einer Studie in Norwegen nahmen Kinder im Alter von 7 bis 12 Jahren (n=38), überwiegend mit genetisch bestätigter FH, im Rahmen der Studienintervention über 8 Wochen täglich etwa 18,2 g eines Brotaufstrichs mit 1,6 g Pflanzensterinen (fast 50% β-Sitosterol) ein. Eine signifikant stärkere Reduktion des Gesamtcholesterins (MD: -0,53 mmol/L [-20,5 mg/dL], 95%-KI: -0,93 bis -0,22 mmol/L [-36,1 bis -8,6 mg/dL]) und LDL-C (MD: -0,58 mmol/L [-22,4 mg/dL], 95%-KI: -0,89 bis -0,17 mmol/L [-34,5 bis -6,5 mg/dL]) wurde bei Kindern in der Interventionsgruppe im Vergleich zu Kontrollen beobachtet.

In einer weiteren Studie zeigten Pflanzensterine (2,3 g täglich, hauptsächlich Sitosterol und Campesterol) als Brotaufstrich eine signifikante lipidsenkende Wirkung im Vergleich zu Placebo, wenn sie von präpubertären Kindern im Alter von 5 bis 12 Jahren mit FH (n=41) über 4 Wochen verzehrt wurden. Die Diagnose der FH wurde entweder anhand klinischer Kriterien (LDL-Cholesterin und Familienanamnese) oder genetischer Tests gestellt. Die MD in den Veränderungen der Gesamtcholesterin- und LDL-C-Werte zwischen den Studiengruppen betrugen -0,79 mmol/L (-30,50 mg/dL) (95%-KI: -1,02 bis -0,6 mmol/L [-39,38 bis -23,17 mg/dL]) bzw. -0,78 mmol/L (-30,12 mg/dL) (95%-KI: -1,0 bis -0,6 mmol/L [-38,61 bis -23,17 mg/dL]). Allerdings zeigte diese Studie keine Verbesserung der Endothelfunktion, gemessen als flussvermittelte Dilatation der Arteria brachialis.

Darüber hinaus berichtete eine kleine Studie (*Gylling et al. 1995*) mit 14 Kindern im Alter von 2 bis 5 Jahren mit überwiegend genetisch bestätigter FH, dass der tägliche Verzehr von Rapsölmargarine mit 3 g Sitostanol in veresterter Form über 6 Wochen im Vergleich zur Kontrollgruppe (Rapsölmargarine ohne Sitostanolester) zu einer stärkeren Reduktion des Gesamtcholesterins (MD: -0,81 mmol/L [-31,30mg/dL], 95%-KI: -1,75 bis 0,13 mmol/L [-67,74 bis 5,14 mg/dL]) und des LDL-C (MD: -0,82 mmol/L [-31,70 mg/dL], 95%-KI: -1,74 bis 0,10 mmol/L [-67,24 bis 3,84 mg/dL]) führte. Für HDL-C und Triglyzeride wurden in keiner der Studien signifikante Veränderungen beobachtet (*de Jongh et al. 2003*; *Amundsen et al. 2002*; *Gylling et al. 1995*). Dabei wurden keine unerwünschten Ereignisse berichtet (*de Jongh et al. 2003*; *Amundsen et al. 2002*).

Es wurde die Sorge geäußert, eine erhöhte Phytosterinaufnahme könne die Phytosterinkonzentration im Serum erhöhen und atherogene Wirkungen haben, wozu jedoch keine eindeutige Datenlage vorliegt (*Windler et al. 2023*). Eine Studie über die genetische Regulation der Phytosterinkonzentration im Serum und das Risiko einer koronaren Herzkrankheit zeigte durch die Prüfung replizierter Einzelnukleotid-Polymorphismen (SNPs) auf Assoziation mit vorzeitiger koronarer Herzkrankheit, dass häufige Varianten im ATP-

bindenden Hemitransporter ABCG8 und am Blutgruppen-ABO-Locus mit der Phytosterinkonzentration im Serum und übereinstimmend mit koronarer Herzkrankheit assoziiert sind (*Teupser et al. 2010*). Eine andere Studie über genetische Variationen bei der Cholesterinabsorption und das Risiko einer koronaren Herzkrankheit legt nahe, dass sowohl Cholesterin aus der Nahrung als auch Phytosterine direkt zur Atherogenese beitragen (*Helgadottir et al. 2020*). Die Interpretation dieser Ergebnisse ist jedoch dadurch eingeschränkt, dass die untersuchten SNPs nicht nur mit Phytosterol-, sondern auch mit Cholesterinkonzentrationen assoziiert sind. Die Beziehungen zwischen ABCG8- und ABO-Varianten und CVD könnten also auch durch eine erhöhte Cholesterinabsorption bedingt sein (*Silbernagel et al. 2013*). Insgesamt lassen diese Ergebnisse keinen eindeutigen Schluss zu, ob eine moderate Erhöhung der Zufuhr von Pflanzensterinen tatsächlich ungünstige atherogene Auswirkungen hat. Das Bundesinstitut für Risikobewertung (BfR, 2013) *„empfiehlt, die EFSA mit einer Neubewertung der Phytosterole als Lebensmittelzutaten zu beauftragen. Weiterhin empfiehlt das BfR, durch geeignete Managementmaßnahmen sicherzustellen, dass der Verzehr dieser Lebensmittel auf Menschen mit erhöhtem Cholesterinspiegel begrenzt wird und gesunde Personen, insbesondere Kinder, nicht regelmäßig Lebensmittel mit Phytosterolzusatz verzehren*.“ In der jüngsten Stellungnahme der EFSA wurden keine Sicherheitsbedenken in Bezug auf Phytosterine/Phytostanole geäußert (*Turck et al. 2025*).

Die Leitliniengruppe kommt zu dem Schluss, dass die verfügbare Evidenz insgesamt unklar ist, um Empfehlungen entweder für oder gegen den regelmäßigen Verzehr von Produkten (d.h. Functional Food) mit Pflanzensterinen bei Kindern und Jugendlichen mit Hypercholesterinämie auszusprechen.

4.3.2. Supplemente mit der Omega-3-Fettsäure Docosahexaensäure (DHA) bei FH

4.3.2	Empfehlung	Neu (2025)
Empfehlungsgrad: **B ⇑**	***Bei Kindern und Jugendlichen mit familiärer Hypercholesterinämie (FH) sollte eine Einnahme von Supplementen mit der langkettigen Omega-3 Fettsäure Docosahexaensäure (DHA) nicht empfohlen werden.***	
Evidenzqualität für Gesamtcholesterin, LDL-C: Sehr niedrig ⨁⊖⊖⊖ Evidenzqualität für Nebenwirkungen: Sehr niedrig ⨁⊖⊖⊖	Literatur: (*Guirguis-Blake et al. 2023*; *Engler et al. 2005*)	
	Konsensstärke: starker Konsens mit 100% Zustimmung der Stimmberechtigten (19 Zustimmungen von 19 Delegierten ohne Interessenkonflikte, keine Enthaltung)	

Hintergrundtext zu der Empfehlung 4.3.2

DHA

Eine einzige randomisierte Crossover-Studie (*Engler et al. 2005*) untersuchte den Effekt einer Supplementierung von Docosahexaensäure (DHA, 1,2 g/Tag) im Vergleich zu Placebo über einen Zeitraum von 6 Wochen. An der Studie nahmen 20 Kinder und Jugendliche im Alter von 9 bis 19 Jahren teil, die überwiegend eine FH aufwiesen, die Kriterien eines erhöhten LDL-C (>3,36 mmol/L [>130 mg/dL]) erfüllten und einen Elternteil mit der Diagnose von FH hatten. Alle Studienteilnehmer erhielten eine Ernährungsberatung zur fettarmen Ernährung.

Im Vergleich zur Kontrollgruppe führte die Supplementierung mit DHA zu einem leichten Anstieg des Gesamtcholesterins (MD: 0,23 mmol/L [9,00 mg/dL], 95%-KI: -1,18 bis 1,65 mmol/L [-45,72 bis 63,72 mg/dL]) sowie des LDL-C (MD: 0,26 mmol/L [10,00 mg/dL], 95%-KI: -1,17 bis 1,69 mmol/L [-45,19 bis 65,19 mg/dL]). Die beobachteten Unterschiede waren jedoch statistisch nicht signifikant. Bei den Veränderungen der HDL-C- und Triglyceridkonzentration wurden keine Unterschiede zwischen den Studiengruppen festgestellt. Zudem wurden keine unerwünschten Ereignisse berichtet.

Andere Omega-3-Fettsäuren

Studien, die die Auswirkungen einer Supplementation mit anderen Omega-3-Fettsäuren (z. B. EPA oder EPA/DHA) bei Kindern mit Hypercholesterinämie untersuchten, wurden nicht identifiziert.

Meta-Analysen von RCTs zu den Effekten einer erhöhten Zufuhr von langkettigen Omega-3-Fettsäuren bei Erwachsenen zeigen eine durchschnittliche Risikoreduktion von etwa 10% für die Inzidenz und Mortalität von Herz-Kreislauf-Erkrankungen (*Dong et al. 2024*). Es liegen jedoch keine schlüssigen Daten vor, die einen zusätzlichen Nutzen einer erhöhten Zufuhr langkettiger Omega-3-Fettsäuren bereits im Kindesalter belegen.

Die Leitliniengruppe folgert, dass die derzeitige Evidenz nicht ausreicht, um eine routinemäßige Supplementierung mit mehrfach ungesättigten Omega-3-Fettsäuren, wie DHA, bei Kindern mit FH zu empfehlen.

4.3.3. Omega-3-Fettsäuren bei MFD

4.3.3	Empfehlung	Neu (2025)
Empfehlungsgrad: **B ⇑**	***Bei Kindern und Jugendlichen mit multifaktorieller Dyslipidämie (MFD, alle Formen) sollte eine Einnahme von Supplementen mit Omega-3-Fettsäuren nicht empfohlen werden.***	

4.3.3	Empfehlung	Neu (2025)
Evidenzqualität für Gesamtcholesterin, LDL-C, HDL-C, Triglyzeride, Nebenwirkungen: Sehr niedrig ⨁⊖⊖⊖ für MFD mit erhöhtem LDL-C; Sehr niedrig ⨁⊖⊖⊖ für MFD mit erhöhten Triglyzeriden	Literatur: (*Guirguis-Blake et al. 2023*; *Wong et al. 2013*; *Gidding et al. 2014*)	
	Konsensstärke: starker Konsens mit 100% Zustimmung der Stimmberechtigten (19 Zustimmungen von 19 Delegierten ohne Interessenkonflikte, keine Enthaltung)	

Hintergrundtext zu der Empfehlung 4.3.3

Zwei RCTs (*Wong et al. 2013*; *Gidding et al. 2014*) untersuchten die Wirksamkeit verschiedener Supplementierungen mit Omega-3-Fettsäuren.

Alpha-Linolensäure bei Kindern mit MFD mit erhöhtem LDL-Cholesterin

In einem RCT erhielten 32 Kinder und Jugendliche im Alter von 8 bis 18 Jahren mit LDL-C zwischen 3,5 mmol/L (135 mg/dL) und 5 mmol/L (193 mg/dL) sowie einer positiven Familienanamnese für Hypercholesterinämie oder vorzeitigen kardiovaskulären Erkrankungen über 4 Wochen Muffins und Brot mit gemahlenen Leinsamen, entsprechend einer Zufuhr von 30 g/Tag Leinsamen als Quelle von alpha-Linolensäure. Diese Intervention wurde mit einer Placebo-Kontrollgruppe verglichen, in der die Muffins und das Brot mit Vollkornmehl statt mit Leinsamen zubereitet wurden. Es wurden keine signifikanten Unterschiede von Gesamt- und LDL-C zwischen den Studiengruppen festgestellt. Kinder in der Interventionsgruppe hatten einen signifikanten Anstieg der Triglyzeride (MD gegenüber den Kontrollen +0,33 mmol/L [+29,23 mg/dL], 95% KI: 0,05 bis 0,6 mmol/L [4,43 bis 53,24 mg/dL]) und eine signifikante Reduktion des HDL-C (MD: -0,19 mmol/L [-7,35 mg/dL], 95% KI: -0,3 bis -0,08 mmol/L [-11,60 bis -3,09 mg/dL]). Zudem wurde in beiden Studiengruppen ein Anstieg des BMI beobachtet, der darauf zurückzuführen sein könnte, dass die Kinder Muffins und Brot zusätzlich zu ihren regulären Mahlzeiten konsumierten, anstatt sie als Ersatz für Teile ihrer üblichen Ernährung zu nutzen. Zukünftige Studien sollten besser geeignete Interventionen in der Aktiv- und Kontrollgruppe in Betracht ziehen.

EPA/DHA bei Kindern mit MFD mit erhöhten Triglyzeriden

In einer randomisierten Crossover-Studie in den USA (*Gidding et al. 2014*) wurde die Wirksamkeit einer achtwöchigen Supplementierung mit 4 g/Tag Fischöl (als Quelle von mindestens 1,5 g DHA und 1,86 g EPA aus Ethylestern) im Vergleich zu Placebo bei

Jugendlichen im Alter von 10 bis 17 Jahren (n=42) mit Hypertriglyzeridämie (Triglyzeride ≥1,69 mmol/L [≥150 mg/dL] aber <8,47 mmol/L [<750 mg/dL]) und LDL-C <4,13 mmol/L [<160 mg/dL]) untersucht. Die Intervention führte im Vergleich zu Placebo nicht zu einer signifikanten Reduktion der Triglyzeride (Mittelwert der Veränderung: -0,59 mmol/L [-52,0 mg/dL], 95%-KI: -0,94 bis -0,23 mmol/L [-83,36 bis -20,64 mg/dL] in der Interventionsgruppe und -0,18 mmol/L [-16,0 mg/dL], 95%-KI: -0,51 bis 0,15 mmol/L [-45,40 bis 13,40 mg/dL] in der Kontrollgruppe). Unter den Studienteilnehmern wurden ausschließlich leichte bis mittelschwere unerwünschte Ereignisse berichtet (d.h. gastrointestinale Symptome, fischiger Geschmack und häufiges Nasenbluten).

Unter Berücksichtigung der sehr niedrigen bzw. niedrigen Vertrauenswürdigkeit der Evidenz, der Abwägung der erwünschten und unerwünschten gesundheitlichen Endpunkte sowie fehlender Informationen zu einer längerfristigen Adhärenz mit einer empfohlenen hochdosierten Einnahme von Omega-3-Fettsäure-Supplementen erscheint die vorliegende Evidenz nicht ausreichend, um eine regelmäßige Supplementierung mit Omega-3-Fettsäuren für Kinder und Jugendliche mit MFD (alle Formen, einschließlich mit erhöhten Triglyzeriden oder mit erhöhtem LDL-C) zu empfehlen.

4.3.4. Supplementierung von mehrfach ungesättigten Fettsäuren (PUFA), Ballaststoffen oder Probiotika bei Hyperlipidämien

4.3.4	Empfehlung	Neu (2025)
Empfehlungsgrad: B ⇑	***Kindern und Jugendlichen mit FH oder MFD (alle Formen) sollte eine regelmäßige Einnahme von Nahrungsergänzungsmitteln mit mehrfach ungesättigten Fettsäuren (PUFA), Ballaststoffen oder Probiotika nicht empfohlen werden.***	
Evidenzqualität für Gesamtcholesterin, LDL-C, HDL-C, non-HDL-C, Triglyzeride, Nebenwirkungen: Sehr niedrig ⊕⊖⊖⊖	Literatur: (*Verduci et al. 2014*; *Dennison et al. 1993*; *Guirguis-Blake et al. 2023*; *Del Bo et al. 2019*; *Deon et al. 2018*; *Guardamagna et al. 2013*; *Guardamagna et al. 2014*; *Martino et al. 2005*)	
	Konsensstärke: starker Konsens mit 100% Zustimmung der Stimmberechtigten (19 Zustimmungen von 19 Delegierten ohne Interessenkonflikte, keine Enthaltung)	

Hintergrundtext zu der Empfehlung 4.3.4

Es wurden 6 klinische Studien identifiziert, welche die Wirksamkeit verschiedener Nahrungsergänzungsmittel bei Kindern und Jugendlichen mit FH und MFD prüften. Zwei Studien untersuchten Nahrungsergänzungsmittel mit mehrfach ungesättigten Fettsäuren (PUFAs) (*Verduci et al. 2014*; *Del Bo et al. 2019*), drei Studien mit Ballaststoffen (*Guardamagna*

et al. 2013; *Martino et al. 2005*; *Dennison et al. 1993*), und eine Studie prüfte den Einsatz von Probiotika (*Guardamagna et al. 2014*).

PUFA

In einem RCT (*Verduci et al. 2014*) mit 36 Kindern im Alter von 8–13 Jahren mit primärer Hyperlipidämie wurde die Wirksamkeit einer achtwöchigen Supplementierung mit einer Kapsel (500 mg/dL) DHA allein oder DHA plus EPA (45,6% DHA; 41,6% EPA) oder Weizenkeimöl mit 58,5% Linolsäure, 7,1% Linolensäure und 12,8% Ölsäure (Kontrollgruppe) verglichen. Es wurden keine signifikanten Unterschiede in den Lipidparametern festgestellt. Allerdings wurde die Studie vorzeitig beendet, und sie hatte keine ausreichende statistische Teststärke, um signifikante Unterschiede bei den meisten Lipidparametern aufzuzeigen.

Auch ein RCT (*Del Bo et al. 2019*) mit Bewertung einer achtwöchigen Supplementierung mit Hanfsamenöl (700 mg Alpha-Linolensäure und 1400 mg Linolsäure pro Tag) im Vergleich zur üblichen Regelversorgung fand bei 36 Kindern und Jugendlichen im Alter von 6-16 Jahren mit primärer Dyslipidämie keine lipidsenkenden Wirkungen.

Ballaststoffe

Zwei kleine, in Italien durchgeführte Studien, ein RCT (*Martino et al. 2005*) und eine Crossover-Studie (*Guardamagna et al. 2013*), untersuchten die Wirksamkeit von Glucomannan bei Kindern und Jugendlichen mit primärer Hypercholesterinämie. Im RCT (*Guardamagna et al. 2013*) wurde die Intervention in Form von Gelatinekapseln mit 500 mg Glucomannan verabreicht. Die Teilnehmer erhielten je nach Körpergewicht (<20 kg oder >20 kg) 4 bzw. 6 Kapseln täglich über acht Wochen. In der Studie wurde diese Intervention mit Placebo verglichen. Zwischen den Studiengruppen wurden signifikante Unterschiede in der Reduktion des Gesamtcholesterins und LDL-C festgestellt, jedoch keine signifikanten Veränderungen bei anderen Lipidparametern. Die MD betrug -0,28 mmol/L (-10,80 mg/dL), 95%-KI: -0,48 bis -0,08 mmol/L [-18,50 bis -3,10 mg/dL] für Gesamtcholesterin und -0,26 mmol/L (-10,10 mg/dL), 95%-KI: -0,45 bis -0,08 mmol/L [-17,40 bis -2,90 mg/dL] für LDL-C.

In einer anderen Studie (*Martino et al. 2005*), in der die Intervention in derselben Form (Kapseln mit 500 mg Glucomannan) und in ähnlicher Dosierung (4 bis 6 Kapseln täglich abhängig vom Alter des Kindes) durchgeführt wurde, zeigten sich dagegen keine signifikanten Unterschiede für die untersuchten Lipidparameter im Vergleich zur Kontrollgruppe mit üblicher Regelbehandlung. Unterschiede im Studiendesign, in der Stichprobengröße und im Verzerrungspotenzial könnten zu den beobachteten Unterschieden in den Ergebnissen beigetragen haben.

Ebenfalls wurden in der randomisierten Crossover-Studie mit Flohsamenfasern (6 g/Tag über 4-5 Wochen) keine lipidsenkenden Wirkungen für alle Lipidparameter festgestellt (*Dennison et al. 1993*). Bemerkenswert ist, dass in dieser Studie in beiden Gruppen ein Anstieg der Triglyzeride im Vergleich zum Ausgangswert festgestellt wurde. Diese ungünstige

Veränderung war jedoch in der Kontrollgruppe mit Placebo (Fertiggetreideprodukt mit wasserunlöslichen Weizenballaststoffen) deutlich stärker.

In beiden Studien wurden bei den Studienteilnehmern gastrointestinale Nebenwirkungen (Blähungen, Durchfall, abdominale Beschwerden) mit oder ohne verstärktes Sättigungsgefühl berichtet (*Dennison et al. 1993*; *Guardamagna et al. 2013*).

Probiotika

Eine randomisierte Crossover-Studie (*Guardamagna et al. 2014*) untersuchte die Auswirkungen von Probiotika aus drei *Bifidobacterium*-Stämmen (*B. animalis* subspecies *lactis* MB 2409, *B. bifidum* MB 109B, and *B. longum* subspecies *longum* BL04, je 1x109 CFU), auf die Lipidparameter bei 38 Kindern und Jugendlichen mit primärer Dyslipidämie im Alter von 6–18 Jahren. Bei ihnen lag das Gesamtcholesterin über dem alters- und geschlechtsspezifischen 90. Perzentil. Sie wurden randomisiert entweder zu der Probiotika- oder der Placebogruppe über 12 Wochen. In der Studie nahmen Kinder und Jugendliche mit FH, familiärer kombinierter Hyperlipidämie und nicht näher definierter Hypercholesterinämie teil. Für alle untersuchten Lipidparameter (Veränderungen in Gesamt-, LDL- und HDL-C sowie Triglyzeriden) wurden keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studiengruppen festgestellt. Abgesehen von einigen Kindern mit Bauchschmerzen wurden keine ernsten unerwünschten Ereignisse berichtet.

Basierend auf diesen Ergebnissen und unter Abwägung der erwünschten und unerwünschten Effekte sowie der sehr niedrigen Vertrauenswürdigkeit der Evidenz kommt die Leitliniengruppe zu dem Schluss, dass die derzeitige Evidenz nicht ausreicht, um die routinemäßige Supplementierung von Nahrungsergänzungsmitteln bei Kindern und Jugendlichen mit Hyperlipidämien zu empfehlen. Davon ausgenommen ist eine individuell zu begründende Supplementierung mit konzentrierten Zubereitungen mehrfach ungesättigter Fettsäuren bei Kindern mit strikt fettarmer Ernährung, z.B. bei Familiärem Chylomikronämie-Syndrom und Unterversorgung mit mehrfach ungesättigten Fettsäuren.

Die Leitliniengruppe erkennt an, dass die Wirksamkeit von Probiotika möglicherweise stammspezifisch ist. Da jedoch keine belastbare Evidenz vorliegt, gilt die Empfehlung für alle Probiotikastämme, bis neue Evidenz verfügbar ist.

5. Medikamentöse Maßnahmen

Im Rahmen der Überprüfung zu Nutzen und Schaden medikamentöser Maßnahmen bei Kindern und Jugendlichen mit FH und MFD (s. Evidenzbericht, PICO-Frage 3) wurden sechs SÜ zur Statintherapie (*Anagnostis et al. 2020*; *Dombalis et al. 2021*; *Guirguis-Blake et al. 2023*; *Radaelli, Sausen, Cesa, Santos, et al. 2018*; *Vuorio et al. 2019*; *Shawish et al. 2021*) identifiziert. Darunter bewerteten vier SÜ die Wirksamkeit und Sicherheit von Statinen bei Kindern mit FH (*Anagnostis et al. 2020*; *Dombalis et al. 2021*; *Guirguis-Blake et al. 2023*; *Radaelli, Sausen, Cesa, Santos, et al. 2018*; *Vuorio et al. 2019*; *Shawish et al. 2021*), eine SÜ untersuchte die Wirkung von Atorvastatin auf den Testosteronspiegel (keine Studien im Kindesalter identifiziert) (*Shawish et al. 2021*), und eine SÜ recherchierte RCT zu Statinen bei Kindern mit Adipositas-assoziierter Dyslipidämie (keine Studien identifiziert) (*Radaelli, Sausen, Cesa, Portal, et al. 2018*). Die in den SÜ eingeschlossenen Studien zur Statintherapie bei Kindern und Jugendlichen mit FH überschneiden sich weitgehend. Zur Vermeidung einer Doppelzählung der Endpunktdaten wurden die Ergebnisse der SÜ von der Cochrane Collaboration (*Vuorio et al. 2019*) aufgrund ihrer Relevanz, Ausführlichkeit, hoher methodischer Qualität, Aktualität sowie der Anwendung des GRADE-Ansatzes zur Evidenzbewertung priorisiert.

Darüber hinaus wurde eine SÜ (*Guirguis-Blake et al. 2023*) von hoher methodischer Qualität identifiziert, die als Evidenzbericht für die USPSTF-Leitlinie zum Screening auf Fettstoffwechselstörungen bei Kindern und Jugendlichen (*Barry et al. 2023*) den Nutzen und Schaden verschiedener Interventionen bei HeFH und MFD umfassend bewertete. Die nachfolgende Evidenzzusammenfassung zu Nicht-Statin-Medikamenten basiert auf dieser SÜ, in die nur RCTs mit moderater bis hoher Qualität nach dem USPSTF-Bewertungssystem (*Guirguis-Blake et al. 2023*) eingeschlossen wurden. Die endpunktspezifische Bewertung erfolgte nach dem GRADE-Ansatz (*Schünemann et al. 2013*) durch das wissenschaftliche Leitlinienteam.

Nach der Literaturrecherche im April 2024 wurde bis zum 31.01.2025 eine fortlaufende Literaturüberwachung durchgeführt (s. Evidenzreport). Zudem erfolgte noch eine Aktualisierung der ursprünglichen Literaturrecherche in Form eines Einschlusses der SÜ zur USPSTF, um die bis zum 31.01.2025 verfügbare Evidenz zu berücksichtigen.

Auf dieser Grundlage (siehe Evidenzbericht, PICO-Frage 3) wurden die evidenzbasierten Empfehlungen durch die Leitliniengruppe entwickelt. Ergänzend zu dem Kapitel erfolgte die Formulierung von Expertenkonsens-Empfehlungen, die auf fachliche Einschätzungen, klinische Erfahrung sowie dem Konsens der beteiligten Expertinnen und Experten in Bereichen mit begrenzter Evidenz basieren.

5.1. Heterozygote familiäre Hypercholesterinämie (HeFH)

Die heterozygote FH (HeFH) ist gekennzeichnet durch ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko im Erwachsenenalter (*Austin et al. 2004*; *Ference et al. 2017*; *Mundal et al. 2018*; *Reeh et al. 2025a*), das mit einer adäquaten Therapie vermindert werden kann (*Mach et al. 2019*; *Wiegman et al. 2015*). Ausschlaggebend für die Entscheidung zum Therapiebeginn bei HeFH

ist nicht primär der molekulargenetische Nachweis der krankheitsursächlichen genetischen Variante, sondern in erster Linie die Höhe des LDL-C (*Mach et al. 2019*; *Wiegman et al. 2015*). Allerdings ist der molekulargenetische Nachweis einer krankheitsursächlichen genetischen FH-Variante mit einem zusätzlichen Risiko verbunden und kann somit die Entscheidung zu einer medikamentösen Therapie im Kindesalter maßgeblich mit beeinflussen. Die meisten Studien im Kindesalter wurden bei PatientInnen mit einer genetisch-gesicherten FH durchgeführt (*Khera et al. 2016*; *Zhang et al. 2024*; *Luirink et al. 2019*).

5.1.1 Einleitung (Therapieindikation)

5.1.1.1	Empfehlung	Neu (2025)
Empfehlungsgrad: **B ⇑**	***Für Kinder mit einer HeFH sollte nach Ausschöpfung der Maßnahmen für einen gesunden Lebensstil im Alter von 6-10 Jahren empfohlen werden, mit einer medikamentösen Lipidsenkung zu beginnen.***	
Evidenzqualität für Endpunkte: Progression der Karotis-Intima-Media-Dicke (cIMT), Reduktion des Risikos für kardiovaskuläre Ereignisse, kardiovaskuläre Mortalität, und gesamte Mortalität: Sehr niedrig ⨁⊖⊖⊖ (s. IQWiG Report 2024)	Literatur: (*Luirink et al. 2019*; *IQWiG 2024b*)	
	Konsensstärke: starker Konsens mit 100% Zustimmung der Stimmberechtigten (8 Zustimmungen von 8 Delegierten ohne Interessenkonflikte; 14 Zustimmungen von 14 Delegierten mit und ohne Interessenkonflikte; 2 Enthaltungen)	

5.1.1.2	Empfehlung	Neu (2025)
Experten-konsens (EK)	***Wenn der LDL-Ausgangswert sehr hoch ist oder andere Risikofaktoren wie z.B. eine familiäre Belastung mit vorzeitigen kardiovaskulären Ereignissen (<55 Jahre bei Männern und <65 Jahre bei Frauen) und/oder ein erhöhtes Lp(a) (s. Kapitel 3.4.2) vorliegen, kann ein Therapiebeginn vor dem Alter von 6-10 Jahren und/oder ein tieferer Zielwert erwogen werden. Diese Patienten sollten in einer spezialisierten pädiatrischen Lipidambulanz vorgestellt werden.***	

5.1.1.2	Empfehlung	Neu (2025)
	Konsensstärke: starker Konsens mit 100% Zustimmung der Stimmberechtigten (9 Zustimmungen von 9 Delegierten ohne Interessenkonflikte; 17 Zustimmungen von 17 Delegierten mit und ohne Interessenkonflikte; 1 Enthaltung)	
	Es sollte ein LDL-C-Zielwert <3,5 mmol/L (<135 mg/dL) angestrebt werden. Konsensstärke: Konsens mit 89% Zustimmung der Stimmberechtigten (8 Zustimmungen von 9 Delegierten ohne Interessenkonflikte; 16 Zustimmungen von 17 Delegierten mit und ohne Interessenkonflikte; 1 Enthaltung)	

Hintergrundtext zur Empfehlung 5.1.1.1 und 5.1.1.2

Im Rahmen der Literaturüberprüfung zu möglichem Nutzen und Schaden eines populationsweiten oder selektiven Screenings auf FH bzw. MFD im Kindes- und Jugendalter im Vergleich zu keinem Screening (PICO-Frage 2) wurde der Rapid Report des IQWiG (*IQWiG 2024b*) (hohe methodische Qualität, s. Evidenzreport) berücksichtigt. Hier wurde auch eine Nutzenbewertung vergleichender Interventionsstudien zum Zeitpunkt des Therapiebeginns überprüft. Für den Vergleich eines frühen versus späteren Therapiebeginns identifizierte und bewertete das IQWiG eine retrospektive vergleichende Kohortenstudie mit nicht zeitlich paralleler Kontrollgruppe von Luirink et al. (2019) (*Luirink et al. 2019*). Das ursprüngliche RCT (*Knipscheer et al. 1996*; *Wiegman, Hutten, et al. 2004*) schloss 214 Kinder und Jugendliche mit FH mit 98 % genetisch bestätigter Diagnose ein (mittleres Alter zum Studienbeginn: 13,0 Jahre), die durch Kaskadenscreening identifiziert wurden und nach einer Run-in-Diät entweder Pravastatin (tägliche Dosis von 20 mg (< 14 Jahre) bzw. 40 mg (≥ 14 Jahre)) oder Placebo erhielten (*Knipscheer et al. 1996*; *Wiegman, Hutten, et al. 2004*). Nach der Interventionsphase erhielten beide Gruppen Pravastatin (*Luirink et al. 2019*). Luirink et al. verfolgten die initial an einer spezialisierten Lipidambulanz einer Universitätsklinik betreute Studienpopulation über einen Zeitraum von ca. 20 Jahren nach Studienbeginn (Nachbeobachtungsdauer: 15-21 Jahre) (*Luirink et al. 2019*). Zum Ende der Nachbeobachtung betrug das mittlere Alter der ursprünglich als Kinder und Jugendliche eingeschlossenen Personen 31,7 Jahre. Die Mehrheit (79 %) von ihnen setzte die Einnahme von lipidsenkenden Medikamenten fort, und 84 % davon berichteten, mindestens 80 % ihrer verschriebenen Medikamente im Vormonat eingenommen zu haben (*Luirink et al. 2019*). Im Vergleich zu den Ausgangswerten bei Studienbeginn führte die Behandlung mit Pravastatin bei den Kindern und Jugendlichen mit FH zu einer Reduktion des LDL-C um 32% (Mittelwert sank von 6,14 mmol/L [237,3 mg/dL] auf 4,16 mmol/L [160,7 mg/dL]). Allerdings erreichten nur 20 % der behandelten FH-Betroffenen den von den Autoren gewählten Behandlungszielwert (LDL-C < 100 mg/dL) (*Luirink et al. 2019*). Die Arbeit berichtet nicht, ob der randomisiert zugewiesene frühere oder spätere Beginn der Statintherapie Auswirkungen auf den späteren Verlauf hatte.

Zum Vergleich der Progression der Karotis-Intima-Media-Dicke (cIMT) wurden nicht betroffene Geschwister (n=95) mit genetisch gesichertem Ausschluss einer FH einbezogen

(mittleres Alter zum Studienbeginn 12,9 Jahre; mittleres Alter zum Zeitpunkt der Nachbeobachtung: 31,6 Jahre) (*Luirink et al. 2019*). Zum Vergleich des Risikos für kardiovaskuläre Ereignisse und Todesfälle durch kardiovaskuläre Ursachen wurden Eltern mit FH (n=156) herangezogen, die frühestens ab einem Alter von 32 Jahren Statine einnahmen (*Luirink et al. 2019*). Zum Studienbeginn hatten FH-Betroffene eine größere cIMT als ihre nicht betroffenen Geschwister (Mittelwert: 0,446 mm versus 0,439 mm, mittlere Differenz 0,012 mm, 95%-KI: 0,002 bis 0,021 mm) (*Luirink et al. 2019*). Über den gesamten Nachbeobachtungszeitraum von 20 Jahren war die mittlere Progression der cIMT bei FH-Betroffenen (Mittelwert: 0,555 mm, 95%-KI: 0,542 bis 0,567 mm) ähnlich der ihrer nicht betroffenen Geschwister (Mittelwert: 0,551 mm, 95%-KI: 0,531 bis 0,570 mm) (*Luirink et al. 2019*). Die Progression der Intima-Media-Dicke während des gesamten Nachbeobachtungszeitraums bei den FH-Betroffenen mit Beginn der Statintherapie im Kindesalter wurde verlangsamt und entsprach der Progression der Intima-Media-Dicke der gesunden Geschwisterkinder (0,0057 mm/Jahr versus 0,0056 mm/Jahr) (*Luirink et al. 2019*).

Für den Endpunkt kardiovaskuläre Ereignisse wurde in der Gruppe der FH-Betroffenen mit Beginn der Statintherapie im Kindesalter nur ein Fall mit Angina pectoris (1 %) berichtet, bei dem eine perkutane Koronarintervention im Alter von 28,6 Jahren durchgeführt wurde, während in der Elterngruppe 41 von 156 Betroffenen (26 %) vor dem 40. Lebensjahr ein kardiovaskuläres Ereignis erlitten, darunter überwiegend Myokardinfarkte (66 %) oder Angina pectoris (17 %) (Hazard Ratio [HR]: 0,08; 95 %-KI: 0,01 to 0,33, nach der Adjustierung für Geschlecht und Raucherstatus) (*Luirink et al. 2019*). Bei der kardiovaskulären Mortalität zeigte sich bis zum 40. Lebensjahr kein Todesfall in der Gruppe der FH-Betroffenen mit Beginn der Statintherapie im Kindesalter, jedoch 11 kardiovaskuläre Todesfälle (7 %) in der Elterngruppe (*Luirink et al. 2019*). Für den Endpunkt Gesamtmortalität wurde berichtet, dass bis zur Vollendung des 30. Lebensjahres lediglich 1 (0,5 %) der 214 FH-Betroffenen mit Beginn der Statintherapie im Kindesalter (Tod durch Verkehrsunfall im Alter von 15 Jahren) verstorben war, während in der Kontrollgruppe insgesamt 14 betroffene Eltern (9%) verstorben waren.

Zu therapieassoziierten unerwünschten Ereignissen wurden für die Elterngruppe keine Daten berichtet (*Luirink et al. 2019*). Bei den FH-Betroffenen mit Beginn der Statintherapie im Kindesalter zeigten sich keine signifikanten Unterschiede in Geschlecht, Alter, BMI oder Rauchverhalten zwischen denjenigen, die Pravastatin absetzten, und denjenigen, die die Therapie fortsetzten (*Luirink et al. 2019*). Vier FH-Betroffene brachen die Behandlung mit Pravastatin aufgrund von Nebenwirkungen ab. Es wurden keine Fälle von Rhabdomyolyse oder anderen schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen berichtet. Es zeigten sich keine signifikanten Unterschiede in den Ergebnissen der Leberfunktionstests und CK-Werte zwischen FH-Betroffenen mit Beginn der Statintherapie im Kindesalter (n=194) und ihren nicht betroffenen Geschwistern (n=83) (*Luirink et al. 2019*).

Insgesamt haben die Autoren von IQWiG das Verzerrungspotenzial sowohl für den Vergleich mit den Eltern als auch mit den gesunden Geschwistern endpunktübergreifend als hoch bewertet, sodass die Evidenzqualität für alle überprüften Endpunkte als sehr gering eingestuft wurde (*IQWiG 2024b*). Diese Bewertung beruht auf mehreren methodischen Limitationen der

Studie, vor allem dem retrospektiven Design und einer nicht zeitlich parallelen Kontrollgruppe (*IQWiG 2024b*). Zudem ist nach IQWiG-Bewertung ein Selektionsbias wahrscheinlich, da Eltern mit schwereren Krankheitsverläufen eher der Teilnahme ihrer Kinder zustimmten (*IQWiG 2024b*). Die Übertragbarkeit der Studie ist eingeschränkt, da möglicherweise besonders schwer verlaufende Subtypen der FH abgebildet wurden und sogar einzelne Eltern mit homozygoter FH eingeschlossen sein könnten (*IQWiG 2024b*). Hinzu kommt ein Performance Bias, da sich die kardiovaskuläre Versorgung im Beobachtungszeitraum erheblich verbessert hat und die Elterngeneration unter weniger günstigen Behandlungsbedingungen stand (*IQWiG 2024b*). Schließlich wurden relevante Confounders wie Begleiterkrankungen, BMI oder erhöhte Lp(a)-Werte nicht ausreichend berücksichtigt, sodass trotz Adjustierung für Geschlecht und Raucherstatus ein erhebliches Risiko zu Confounding verbleibt (*IQWiG 2024b*).

Zusammenfassend zeigt die Überprüfung des IQWiG, dass ein früher Beginn einer Statintherapie im Kindes- und Jugendalter im Vergleich zu einem späteren Beginn im Erwachsenenalter mit einer Reduktion des Risikos für kardiovaskuläre Ereignisse verbunden sein könnte (*IQWiG 2024b*). Die Ergebnisse der Studie von Luirink et al. sind jedoch aufgrund des hohen Verzerrungsrisikos und der eingeschränkten Übertragbarkeit auf alle FH-Betroffenen, insbesondere bei weniger ausgeprägten Verlaufsformen, mit Vorsicht zu interpretieren (*IQWiG 2024b*).

Die Leitliniengruppe erkennt die Limitationen und die sehr niedrige Evidenzqualität zur Unterstützung einer früheren Therapie bei Kindern und Jugendlichen mit FH (*Luirink et al. 2019*) an, kommt jedoch unter Berücksichtigung des Effektausmaßes (*Luirink et al. 2019*) und indirekter Evidenz zur Reduktion der kumulativen LDL-C-Belastung (s. Evidenzreport, Kontextfrage 1) (*Guirguis-Blake et al. 2023*; *Braamskamp, Kusters, et al. 2015*; *Braamskamp, Hutten, et al. 2015*; *Kusters, Wiegman, et al. 2014*; *Wiegman, de Groot, et al. 2004*) zu der Bewertung, dass der potenzielle Nutzen einer frühen Therapie bei Kindern und Jugendlichen mit FH den möglichen Schaden überwiegt.

Für Erwachsene empfehlen die 2019 verabschiedeten Leitlinien der European Society of Cardiology (ESC) und der European Atherosclerosis Society (EAS) als Grundlage für die Indikation einer lipidsenkenden medikamentösen Therapie eine Klassifikation des kardiovaskulären Risikos, welche neben der Konzentration des LDL-C und der Diagnose einer FH auch andere Risikoprädiktoren wie bestehende Komorbiditäten, z.B. Diabetes mellitus, arterielle Hypertonie oder vorbestehende kardiovaskuläre Schäden berücksichtigt (*Mach et al. 2019*). ESC und EAS führen im Hinblick auf Kinder aus, dass keine placebokontrollierten Studien zur Wirkung der Therapie auf klinische Endpunkte vorliegen und Therapieempfehlungen deshalb lediglich aus Beobachtungsstudien abgeleitet werden könnten. Diese assoziieren eine frühzeitige medikamentöse Behandlung mit einer Reduktion des LDL-C, einer verbesserten Endothelfunktion, verbesserten Markern der Atheroskleroseentwicklung wie der Intima-Media-Dicke, und in begrenztem Umfang auch besseren Koronarbefunden (*Mach et al. 2019*). Bei der Bewertung von Beobachtungsstudien bei Patientenpopulationen aus der Vergangenheit ist allerdings zu berücksichtigen, dass sich die Prognose von FH-Patienten im Laufe der letzten Jahrzehnte deutlich verbessert hat,

offenbar aufgrund der Entwicklung weitaus effektiverer Therapiemaßnahmen. So zeigt eine bevölkerungsweite Datenerhebung in Dänemark, dass im Jahr 1978 FH-Patienten eine im Vergleich zum Bevölkerungsdurchschnitt um 20 Jahre kürzere Lebenserwartung hatten, während die Lebenserwartung von im Mittel erst spät im Alter zwischen 45 und 65 Jahren diagnostizierten FH-Patienten in Dänemark im Jahr 2021 jedoch nicht mehr signifikant unterschiedlich zum Bevölkerungsdurchschnitt war. Im gleichen Zeitraum sank der Altersunterschied bei Diagnose einer Koronarerkrankung zwischen FH- und Nicht-FH-Patienten von 20 auf 7 Jahre (*Reeh et al. 2025a*). Es erscheint plausibel, dass ein früherer Behandlungsbeginn im Kindes-, Jugend- oder jungen Erwachsenenalter einen größeren präventiven Nutzen als ein späterer Behandlungsbeginn hat. Vergleichende Daten unter den heutigen Versorgungsbedingungen in Europa stehen jedoch nicht zur Verfügung. ESC und EAS folgerten, dass für Kinder mit FH im Alter von 6-10 Jahren eine herzgesunde Ernährung und eine Statinbehandlung in Betracht gezogen werden sollten (*Mach et al. 2019*). Der Altersbereich von 6 bis 10 Jahren für den Beginn einer medikamentösen Therapie wurde von der Leitliniengruppe konsentiert, auch unter Berücksichtigung der Alterszulassungen für verfügbare lipidsenkende Statine (z.B. Rosuvastatin ab 6 Jahren, Pravastatin ab 8 Jahren, Atorvastatin ab 10 Jahren, vgl. Tabelle 9).

In der Literatur wird bei fehlendem oder unauffälligem molekulargenetischem Befund, aber positiver Familienanamnese für eine FH und/oder vorzeitigen kardiovaskulären Erkrankungen ab einem LDL-Wert > 4,1 mmol/L (> 160 mg/dL) ein Behandlungsbeginn als möglich erachtet (*Mach et al. 2019*; *Reijman et al. 2021*). Es wird davon ausgegangen, dass im Kindes- und Jugendalter bei einem LDL-C > 4,9 mmol/L (> 190 mg/dL) nach Ausschluss anderer Ursachen (sekundäre Hypercholesterinämie) das Vorliegen einer FH angenommen und eine Therapie eingeleitet werden kann, auch wenn keine molekulargenetische Diagnosesicherung möglich ist (*Mach et al. 2019*; *Reijman et al. 2021*).

Die Leitliniengruppe erkennt an, dass eine evidenzbasierte Festlegung eines LDL-C-Zielwertes für die lipidsenkende Therapie bei HeFH im Kindes- und Jugendalter derzeit nicht möglich ist. Es liegen keine randomisierten Studien mit patientenrelevanten Endpunkten vor, welche die Auswirkungen unterschiedlicher LDL-C-Zielwertstrategien bei Kindern und Jugendlichen mit HeFH vergleichen. Innerhalb der Leitliniengruppe wurde jedoch im Konsens entschieden, einen LDL-C-Zielwert zur Unterstützung von Therapieentscheidungen vorzuschlagen und Über- wie Untertherapie vorzubeugen. Der gewählte LDL-C-Zielwert < 3,5 mmol/L (< 135 mg/dL) wurde dabei als angemessen bewertet, und für die klinische Praxis als praktikabel eingeschätzt, mit einer erwarteten hohen Akzeptanz bei FH-Betroffenen und ihren Familien. Zudem wurde berücksichtigt, dass internationale Leitlinien und Fachgesellschaften im pädiatrischen Kontext vergleichbare Zielbereiche verwenden, wodurch die Empfehlung in einen breiteren fachlichen Konsens eingebettet ist (*Mach et al. 2019*; *Grundy et al. 2019*; *Wiegman et al. 2015*). Insgesamt stützt sich die von der Leitliniengruppe konsentierte Empfehlung eines LDL-C-Zielwerts < 3,5 mmol/L (< 135 mg/dL) somit nicht auf formale Evidenz im Sinne randomisierter Zielwertstudien, sondern auf biologische Plausibilität, eine Nutzen-Schaden-Abwägung, klinische Umsetzbarkeit, Präferenzen der Betroffenen und ihrer Familien

und die Anlehnung an internationale Positionspapiere (Mach et al. 2019; Grundy et al. 2019; Wiegman et al. 2015). Aufgrund des Gebrauchs unterschiedlicher Einheiten zur Bestimmung des LDL-C Wertes in verschiedenen Ländern wurden in durchgeführten Studien leicht unterschiedliche Zielwerte von < 3,4 mmol/L (< 130 mg/dL) bzw. < 3,5 mmol/L (< 135 mg/dL) verwendet. Die Leitliniengruppe empfiehlt im Konsens für HeFH-Patienten einen LDL-C-Zielwert von < 3,5 mmol/L (< 135 mg/dL).

5.1.2 Statine

5.1.2.1	Empfehlung	Neu (2025)
Empfehlungsgrad: A ⇑⇑	***Bei Kindern und Jugendlichen mit HeFH und Indikation zur medikamentösen Therapie sollen Statine als Therapie der ersten Wahl verwendet werden.***	
Evidenzqualität für Gesamtcholesterin, LDL-C: Moderat ⨁⨁⨁⨀ FMD: Niedrig ⨁⨁⨀⨀ alle gemeldeten unerwünschten Ereignisse: Moderat ⨁⨁⨁⨀ Myopathie und Creatin-Kinase (CK), Anstieg der Leberenzyme (ALT oder AST), Veränderung der Pubertätsentwicklung (Tanner stage ≥1): Niedrig ⨁⨁⨀⨀	Literatur: (Braamskamp, Stefanutti, et al. 2015; Clauss et al. 2005; de Jongh, Ose, et al. 2002; Knipscheer et al. 1996; McCrindle et al. 2003; Stein et al. 1999; Wiegman, Hutten, et al. 2004; Avis et al. 2010; Couture et al. 1998; Vuorio et al. 2019)	
	Konsensstärke: starker Konsens mit 100% Zustimmung der Stimmberechtigten (10 Zustimmungen von 10 Delegierten ohne Interessenkonflikte; 17 Zustimmungen von 17 Delegierten mit und ohne Interessenkonflikte; keine Enthaltung)	

5.1.2.2	Empfehlung	Neu (2025)
Experten-konsens (EK)	***Da Statine über Zytochrome metabolisiert werden, sollte eine mögliche Interaktion mit anderen verordneten Medikamenten bzw. Nahrungsmitteln überprüft werden.***	

5.1.2.2	Empfehlung	Neu (2025)
	Konsensstärke: starker Konsens mit 100% Zustimmung der Stimmberechtigten (10 Zustimmungen von 10 Delegierten ohne Interessenkonflikte; 18 Zustimmungen von 18 Delegierten mit und ohne Interessenkonflikte; keine Enthaltung)	
	Zur Detektion möglicher Nebenwirkungen sollte eine Kontrolle von CK, AST und ALT, ca. 6 Wochen nach Therapiebeginn bzw. nach jeder Dosissteigerung und/oder bei klinischen Anzeichen von Nebenwirkungen durchgeführt werden. Bei Verdacht auf Nebenwirkungen, einem Anstieg der Transaminasen auf >3x oberer Normwert und/oder der CK auf >10x oberer Normwert sollte die Statindosis reduziert oder die Behandlung abgesetzt und ggf. die Substanz gewechselt werden. Konsensstärke: starker Konsens mit 100% Zustimmung der Stimmberechtigten (10 Zustimmungen von 10 Delegierten ohne Interessenkonflikte; 18 Zustimmungen von 18 Delegierten mit und ohne Interessenkonflikte; keine Enthaltung)	
	Aufgrund von Hinweisen auf eine mögliche Feto-/Embryotoxizität sollte unter Statintherapie bei sexuell aktiven Mädchen eine konsequente Antikonzeption erfolgen. Bei bereits eingetretener Schwangerschaft sollte die weitere Therapiestrategie mit einer spezialisierten pädiatrischen Lipidambulanz diskutiert werden. Konsensstärke: Konsens mit 90% Zustimmung der Stimmberechtigten (9 Zustimmungen von 10 Delegierten ohne Interessenkonflikte; 17 Zustimmungen von 18 Delegierten mit und ohne Interessenkonflikte; keine Enthaltung)	

Hintergrundtext zur Empfehlung 5.1.2.1 und 5.1.2.2

Statine hemmen das Enzym HMG-CoA-Reduktase, welches eine Schlüsselrolle bei der Cholesterinbiosynthese spielt. Die so verminderte intrazelluläre Cholesterinsynthese, vor allem in Leberzellen, führt zu einer vermehrten Expression der LDL-Rezeptoren und damit zu einer erhöhten LDL-Aufnahme aus dem Blut (*Mach et al. 2019*). Bei Kindern und Jugendlichen mit Indikation zur medikamentösen Therapie werden Statine in der Regel als Medikamente der ersten Wahl zur Senkung des Cholesterinspiegels angesehen (*Mach et al. 2019*), die von Kindern meistens gut vertragen werden (*Khoury et al. 2020*; *Miller et al. 2015*).

In der SÜ der Cochrane Collaboration (*Vuorio et al. 2019*) wurden neun RCTs (n=1177; Nachbeobachtungsdauer: 6 Wochen bis 2 Jahre) bei Kindern und Jugendlichen mit HeFH (mittleres Alter: 11–15 Jahre; 51% Jungen) bewertet, die mit positiven DNA-Tests und anderen Kriterien einschließlich spezifischen LDL-C Werten, klinischen Kriterien für HeFH und einer Familienanamnese für frühzeitige kardiovaskuläre Erkrankungen diagnostiziert wurden. Die

mittleren LDL-C Werte lagen zum Studienbeginn zwischen 5,28 mmol/L (204 mg/dL) und 6,48 mmol/L (250 mg/dL) (*Vuorio et al. 2019*).

Untersucht wurden verschiedene Statine und Dosierungen: Atorvastatin (10 mg – 20 mg tgl.) (*McCrindle et al. 2003*), Lovastatin (10 mg – 40 mg tgl.) (*Stein et al. 1999*; *Clauss et al. 2005*), Pravastatin (5 mg – 40 mg tgl.) (*Knipscheer et al. 1996*; *Wiegman, Hutten, et al. 2004*), Pitavastatin (1 mg – 4 mg tgl.) (*Braamskamp, Stefanutti, et al. 2015*), Rosuvastatin (5 mg – 20 mg tgl.) (*Avis et al. 2010*), and Simvastatin (10 mg – 40 mg tgl.) (*de Jongh, Ose, et al. 2002*; *Couture et al. 1998*). In allen neun RCTs erhielten die Kontrollgruppen ein Placebo. Die Therapieadhärenz wurde nur in einem RCT untersucht und lag über einen Zeitraum von zwei Jahren unter Studienbedingen bei 84% (*Wiegman, Hutten, et al. 2004*).

Keine Studie berichtete über langzeitige gesundheitliche Endpunkte, wie kardiovaskuläre Ereignisse oder Mortalität. In einem RCT (*Wiegman, Hutten, et al. 2004*) zeigte eine Therapie mit Pravastatin (n=211, Nachbeobachtungsdauer: 2 Jahre) eine nur sehr geringe, aber signifikante Regression der Intima-Media-Dicke (cIMT) (MD: -0,01 mm, 95%-KI: -0,03 bis -0,00 mm) (geringe Evidenzqualität). Eine Substudie (n=50, Nachbeobachtungsdauer: 1 Jahr) zu Simvastatin berichtete über eine verbesserte Endothelfunktion, gemessen durch Veränderung der flussvermittelten Dilatation der Arteria brachialis (%) in der Interventionsgruppe (MD: 2,70 %, 95%-KI: 0,42 bis 4,98%) (*de Jongh, Lilien, et al. 2002*) (geringe Evidenzqualität).

Eine Metaanalyse von sechs RCTs (*Vuorio et al. 2019*) (n=669) zeigte am Ende der Nachbeobachtungsdauer von bis zu 2 Jahren eine mittlere relative Reduktion des LDL-C von 32,15% (95%-KI: –34,9% bis –29,4%) (moderate Evidenzqualität) sowie eine mittlere relative Reduktion des Gesamtcholesterins von 26,53% (95%-KI: –28,54% bis –24,51%) (moderate Evidenzqualität).

Die gepoolten Analysen der Cochrane Collaboration (*Vuorio et al. 2019*) zeigten keine signifikanten Unterschiede zwischen Statin- und Placebogruppen hinsichtlich Pubertätsentwicklung (RR: 0,95; 95%-KI 0,77 bis 1,18; N=211; Nachbeobachtungsdauer: 2 Jahre; geringe Evidenzqualität) oder berichteter klinischer Nebenwirkungen (RR 1,01; 95%-KI 0,81–1,26; N=276; Nachbeobachtungsdauer: 1 Jahr; moderate Evidenzqualität) (*Vuorio et al. 2019*). Nach bis zu 2 Jahren wurden sowohl in der Interventions- als auch Placebogruppe wenige Fälle von Leberenzymerhöhungen >3× Upper Limit of Normal (ULN; 7 RCTs; N bis 924; geringe Evidenzqualität) sowie CK-Erhöhungen >10× ULN (6 RCTs; N bis 669; geringe Evidenzqualität) berichtet. Insgesamt ergaben sich zwischen Statin- und Placebogruppen zu den jeweiligen Zeitpunkten keine signifikanten Unterschiede in den Leberfunktionswerten (geringe Evidenzqualität), hinsichtlich Anzeichen für eine Myopathie (gemessen an Veränderungen der CK-Werte; geringe Evidenzqualität) oder klinischen Nebenwirkungen (moderate Evidenzqualität) (*Vuorio et al. 2019*). Zu berücksichtigen ist jedoch, dass die meisten Studien nur eine begrenzte Nachbeobachtungszeit (bis zu 2 Jahren) hatten und Daten zur Langzeitsicherheit über mehrere Jahrzehnte weiterhin fehlen.

Auf Grundlage der verfügbaren Evidenz zu Wirksamkeit und Sicherheit ergeben sich für die klinische Praxis spezifische Aspekte hinsichtlich Auswahl, Dosierung und Zulassung von

Statinen im Kindes- und Jugendalter. Bei der häufigen HeFH werden vielfach stärker wirksame Statine (z.B. Rosuvastatin, Atorvastatin) bevorzugt, da die schwach- bis mittelwirksamen Statine (z.B. Pravastatin) häufig nicht ausreichend für eine LDL-C-Senkung in den Zielbereich sind. Statine sind mit unterschiedlichem Mindestalter für den Einsatz zugelassen, wobei vereinzelt Abweichungen zwischen der Zulassung in der EU und der Schweiz bestehen (s. **Tabelle 9**). Rosuvastatin ist in Deutschland ab dem Alter von 6 Jahren, Pravastatin ab 8 Jahren und Atorvastatin ab 10 Jahren zugelassen. Simvastatin ist in den Zulassungsstudien nur an Kindern nach Erreichen eines definierten Pubertätsstadiums untersucht worden (Jungen ab Tanner-Stadium 2, Mädchen mindestens ein Jahr nach Menarche).

Statine sind im Kindes- und Jugendalter zumeist gut verträgliche Medikamente. Zu möglichen Nebenwirkungen der Statine zählen Myopathien mit Muskelschmerzen und Muskelschwäche, Erhöhung der Creatin-Kinase (CK) bis zum Zehnfachen der oberen Referenzwerte und in sehr seltenen Fällen schwere Rhabdomyolysen, Erhöhungen der Transaminasen und sehr selten schwerwiegende Leberschädigungen (*Kusters, Avis, et al. 2014*; *Wiegman et al. 2015*). Die Häufigkeit von Nebenwirkungen entspricht in etwa der Nebenwirkungsrate von Placebopräparaten (s. Evidenzbericht, Kapitel 3) (*Vuorio et al. 2019*; *Guirguis-Blake et al. 2023*; *Reijman et al. 2021*). Die Leitliniengruppe empfiehlt, CK und Transaminasen (AST, ALT) etwa sechs Wochen nach Beginn einer Statinbehandlung sowie nach jeder Dosissteigerung bzw. bei klinischem Verdacht auf Nebenwirkungen zu kontrollieren. Bei Anzeichen für eine mögliche Nebenwirkung, einem Anstieg der Transaminasen auf mehr als das Dreifache der oberen Norm und/oder der Creatinkinase auf mehr als das Zehnfache der oberen Norm sollte die Statindosis reduziert und/oder die Behandlung beendet bzw. durch ein anderes, für diese Altersgruppe zugelassenes Statin ersetzt werden. Ggf. kann Rat bei einer spezialisierten pädiatrischen Lipidambulanz eingeholt werden.

Statine werden über Zytochrome metabolisiert und interagieren damit mit anderen, über den gleichen Stoffwechselweg katabolisierten Medikamenten (s. **Tabelle 8**, modifiziert aus der DEGAM S3-Leitlinie Hausärztliche Risikoberatung zur kardiovaskulären Prävention, Version 2.2, 2024). Die gleichzeitige Therapie mit solchen Medikamenten kann somit das Nebenwirkungsrisiko erhöhen. Daher sollten mögliche Interaktionen vor Verschreibung einer Statintherapie oder bei Zusatz weiterer Medikamente bei bestehender Statintherapie beachtet werden (*Mach et al. 2019*; *Wiegman et al. 2015*).

Statine können in einer Einzeldosis pro Tag eingenommen werden. Die Einnahme der klassischen Statine (z.B. Simvastatin) ist abends sinnvoll, da die körpereigene Cholesterinbiosynthese nachts am höchsten ist. Neuere hochpotente Statine (z.B. Rosuvastatin, Atorvastatin) haben eine längere Halbwertszeit und können daher einmal täglich unabhängig von der Tageszeit eingenommen werden (*Laufs et al. 2022*). Bei Rosuvastatin beträgt die Anfangsdosis bei Patienten von 6-9 Jahren 5 mg/Tag, bei Patienten ab 10 Jahren 5-10 mg/Tag. Bei Bedarf kann die Dosis auf 10 mg/Tag bei Kindern unter 10 Jahren und auf 20 mg/Tag bei Kindern ab 10 Jahren gesteigert werden. Bei Patienten ab 10 Jahren beträgt die empfohlene Initialdosis von Atorvastatin 10 mg/Tag mit, falls erforderlich, anschließender Dosissteigerung auf maximal 20 mg/Tag. Bei Pravastatin beträgt die

Anfangsdosis 10 mg/Tag, die je nach Wirksamkeit in Schritten von 10 mg/Tag bis zu einer maximalen Dosis von 40 mg/Tag gesteigert werden kann. Die Dosisfindung kann sich bei pädiatrischen Patienten bei allen Statinen am individuellen Ansprechen hinsichtlich der Wirkung auf das LDL-C und der Verträglichkeit orientieren (*Vuorio et al. 2019*; *Reijman et al. 2021*; *Ferrari et al. 2021*; *Wiegman et al. 2015*). Da die zusätzliche LDL-C-Absenkung bei verdoppelter Statin-Dosis nicht linear verläuft, sondern in der Regel nur eine Absenkung um wenige zusätzliche Prozent erreicht, gleichzeitig aber die erhöhte Dosis mit einem höheren Risiko an Nebenwirkungen einhergeht (*Wiegman et al. 2015*), kann bei nicht zufriedenstellender LDL-C-Senkung auch eine mittlere verträgliche Dosis des Statins beibehalten werden und eine Kombinationstherapie mit einem weiteren Wirkstoff (z.B. Ezetimib, siehe unten) initiiert werden.

Die Behandlung mit Statinen kann mit einer niedrigen Dosierung begonnen und die Dosis ggf. schrittweise erhöht werden, um das Therapieziel zu erreichen. Für Kinder >10 Jahren wurde ein LDL-C <3,5 mmol/L (<135 mg/dL) als Zielwert vorgeschlagen (*Mach et al. 2019*), dem sich diese Leitliniengruppe angeschlossen hat. In jüngeren Jahren wurde eine mindestens 50%ige Senkung des LDL-C vorgeschlagen, was ggf. einen höheren Zielwert bedeutet (*Mach et al. 2019*).

Bei der Behandlung mit Statinen sind Sicherheitsaspekte im Jugendalter und bei potenziell gebärfähigen Patientinnen zu berücksichtigen. Da Hinweise auf eine mögliche Feto-/Embryotoxizität von Statinen vorliegen, die allerdings nach aktuellem Kenntnisstand keine sichere Schlussfolgerung zulassen, ist bei sexuell aktiven weiblichen Adoleszenten auf eine konsequente Antikonzeption hinzuweisen. Kontrazeptiva mit niedrigem Östrogengehalt bzw. intrauterine oder mechanische Methoden sind bei Patientinnen mit Hyperlipidämien zu bevorzugen, da Kontrazeptiva mit hohem Östrogengehalt das LDL-C und die Triglyzeride erhöhen können. Eine Kontrolle des Lipidprofils ist bei Einsatz solcher Kontrazeptiva indiziert. Bei eingetretener Schwangerschaft unter Statinbehandlung sollte die weitere Therapiestrategie mit einer spezialisierten Lipidambulanz diskutiert werden (*Wiegman et al. 2015*). Bei Statintherapie während der Pubertät wurden keine negativen Auswirkungen auf das Wachstum oder die sexuelle Reifung beobachtet (*Llewellyn et al. 2024*).

Tabelle 8: Übersicht über den Zytochrommetabolismus und mögliche Wechselwirkungen der in der Pädiatrie gebräuchlichen Statine (modifiziert nach DEGAM-Leitlinie Hausärztliche Risikoberatung zur kardiovaskulären Prävention 2024, Version 2.2, (*DEGAM 2024*)).

Wirkstoff	Metabolismus	Wechselwirkungen mit Transportproteinen	Beispiele für mögliche Interaktionen
Pravastatin	Sulfatierung, biliäre und renale Elimination	OATP1B1 OATP1B3	Carbamazepin, Makrolidantibiotika, Proteaseinhibitoren, Rifampicin, Ciclosporin

Wirkstoff	Metabolismus	Wechselwirkungen mit Transportproteinen	Beispiele für mögliche Interaktionen
Simvastatin	Hauptsächlich CYP3A4	BCRP OATP1B1 OATP1B3 P-gp	Grapefruitsaft, Makrolidantibiotika, Omeprazol, Captopril, Verapamil, Ciclosporin, Proteaseinhibitoren, Sertralin, Tracolimus, Rifampicin
Rosuvastatin	Minimaler Metabolismus (CYP2CP, CYP2C19) und biliäre Elimination	BCRP OATP1B1 OATP1B3	Carbamazepin, Makrolidantibiotika, Proteaseinhibitoren, Rifampicin, Ciclosporin, Omeprazol
Atorvastatin	CYP3A4	BCRP OATP1B1 OATP1B3 P-gp	Grapefruitsaft, Makrolidantibiotika, Omeprazol, Captopril, Verapamil, Ciclosporin, Proteaseinhibitoren, Sertralin, Tracolimus, Rifampicin

BCRP: Breast Cancer Resistance Protein, **OATP:** Organic Anion Transporting Polypeptide, **P-gp:** permeability glycoprotein

5.1.3 Ezetimib (Mono- und Kombinationstherapie)

5.1.3.1	Empfehlung	Neu (2025)
Empfehlungsgrad: **B ⇑**	***Bei Kindern und Jugendlichen mit HeFH und Indikation zur medikamentösen Therapie sollte, wenn Statine keine Therapieoption sind, eine Monotherapie mit Ezetimib als Therapie der zweiten Wahl durchgeführt werden.***	
Evidenzqualität für Gesamtcholesterin, LDL-C: Moderat ⊕⊕⊕⊖ Alle Nebenwirkungen: Niedrig ⊕⊕⊖⊖	Literatur: (*Guirguis-Blake et al. 2023*; *Kusters et al. 2015*) (*https://www.g-ba.de/downloads/83-691-1010/AM-RL-III-Verordnungseinschraenkungen_2025-05-09.pdf*)	
	Konsensstärke: starker Konsens mit 100% Zustimmung der Stimmberechtigten (10 Zustimmungen von 10 Delegierten ohne Interessenkonflikte; 17 Zustimmungen von 17 Delegierten mit und ohne Interessenkonflikte; keine Enthaltung)	

5.1.3.2	Empfehlung	Neu (2025)
Empfehlungsgrad: **B ⇑**	***Bei Kindern und Jugendlichen mit HeFH und Indikation zur medikamentösen Therapie sollte bei unzureichendem Therapieerfolg unter Monotherapie mit Statinen eine Kombinationstherapie mit Ezetimib erfolgen.***	
Evidenzqualität für Gesamtcholesterin, LDL-C: Niedrig ⊕⊕⊖⊖ Evidenzqualität für alle Nebenwirkungen: Sehr niedrig ⊕⊖⊖⊖	Literatur: (*van der Graaf et al. 2008*; *Guirguis-Blake et al. 2023*)	
	Konsensstärke: Konsens mit 90% Zustimmung der Stimmberechtigten (9 Zustimmungen von 10 Delegierten ohne Interessenkonflikte; 16 Zustimmungen von 17 Delegierten mit und ohne Interessenkonflikte; 1 Enthaltung)	

Hintergrundtext zur Empfehlung 5.1.3.1 und 5.1.3.2

Ezetimib reduziert die Cholesterinaufnahme im Dünndarm, indem es den Niemann-Pick C1-Like 1 (NPC1L1)-Transporter an den Enterozyten blockiert (*Reijman et al. 2021*). Dadurch wird weniger Cholesterin zur Leber transportiert, was zu einer verstärkten Expression von LDL-Rezeptoren führt. Konsekutiv kommt es zu einer vermehrten LDL-C-Clearance aus dem Blut (*Reijman et al. 2021*). Ezetimib stellt eine Sekundärtherapieoption bei Kindern und Jugendlichen mit HeFH dar, die den LDL-C-Zielbereich unter Statin-Monotherapie nicht erreichen bzw. bei denen der Einsatz von Statinen aufgrund (potenzieller) Nebenwirkungen limitiert ist (*Watts et al. 2015*; *Ramaswami et al. 2019*; *Wiegman et al. 2015*).

Zur Überprüfung der Wirksamkeit und Sicherheit einer Monotherapie mit Ezetimib bei Kindern und Jugendlichen mit HeFH wurde ein RCT an 29 Zentren in 9 Ländern durchgeführt (n=138; mittleres Alter 8 Jahre, Altersbereich 6–10 Jahre; 57% Mädchen) (*Kusters et al. 2015*). Bei 91 % der Teilnehmenden war die HeFH-Diagnose durch genetische Testungen oder klinische Kriterien bestätigt. Nach einer Wash-out- und Diätstabilisierungsphase erfolgte die Randomisierung zu 10 mg Ezetimib tgl. (n=93) versus Placebo (n=45) über 12 Wochen (*Kusters et al. 2015*). Die Therapieadhärenz lag in beiden Studiengruppen bei 95 %. Im Vergleich zur Placebogruppe führte Ezetimib zu einer signifikanten mittleren Reduktion des Gesamtcholesterins von 1,66 mmol/L (64 mg/dL) (95%-KI: -2,1 bis -1,21 mmol/L [-81,1 bis -46,9 mg/dL]) (*Kusters et al. 2015*) (moderate Evidenzqualität) und einer mittleren Reduktion des LDL-C von 1,63 mmol/L (63 mg/dL) (95%-KI: -2,06 bis -1,2 mmol/L [-79,5 bis -46,5 mg/dL]) (*Kusters et al. 2015*) (moderate Evidenzqualität). Unerwünschte Ereignisse aufgrund der Nebenwirkungen traten in beiden Gruppen in ähnlicher Häufigkeit auf (*Kusters et al. 2015*)

(geringe Evidenzqualität). Es wurden keine Fälle mit schwerwiegenden Ereignissen durch Ezetimib berichtet. In der Prüfgruppe trat bei einer Person eine ALT-Erhöhung ≥3× ULN auf. Drei Kinder brachen die Studie wegen unerwünschter Ereignisse ab (ALT-Erhöhung, Prurigo, epileptischer Anfall). Es wurden keine Fälle von CK-Erhöhung, Rhabdomyolyse, Pankreatitis oder Cholezystitis berichtet (*Kusters et al. 2015*).

In einer weiteren randomisierten Studie bei Kindern und Jugendlichen wurde die Kombination von Simvastatin und Ezetimib mit einer Simvastatin-Monotherapie verglichen (*van der Graaf et al. 2008*). Eingeschlossen waren 248 Kinder und Jugendliche mit genetisch oder klinisch diagnostizierter HeFH (Alter: 10–17 Jahre; 43 % Mädchen) (*van der Graaf et al. 2008*). Die Teilnehmenden wurden zunächst zu einer Behandlung mit Simvastatin (10 mg – 40 mg/Tag) plus Ezetimib (10 mg/Tag) oder zu Simvastatin (10 mg – 40 mg/Tag) plus Placebo über 6 Wochen randomisiert, gefolgt von einer 27-wöchigen Behandlung mit Simvastatin (40 mg/Tag) plus Ezetimib (10 mg/Tag) (n=122) oder Simvastatin (40 mg/Tag) plus Placebo (n=118) (*van der Graaf et al. 2008*). Im Vergleich zur Monotherapie mit Simvastatin führte die Kombination aus Simvastatin und Ezetimib zu einer signifikant stärkeren mittleren Reduktion des LDL-C um 0,97 mmol/L (37,5 mg/dL) (95%-KI: -1,24 bis -0,7 mmol/L [-48,0 bis -27,0 mg/dL]) (*van der Graaf et al. 2008*) (niedrige Evidenzqualität) sowie zu einer signifikant stärkeren mittleren Reduktion des Gesamtcholesterins um 1,04 mmol/L (40,1 mg/dL) (95%-KI: -1,32 bis -0,76 mmol/L [-51,1 bis -29,2 mg/dL]) (*van der Graaf et al. 2008*) (niedrige Evidenzqualität). Insgesamt traten Nebenwirkungen in beiden Gruppen ähnlich häufig auf, 83 % vs. 84 % bis Woche 33 sowie bei 71 % aller Teilnehmenden bis Woche 53 (sehr niedrige Evidenzqualität); diese waren überwiegend mild (*van der Graaf et al. 2008*).

Die verfügbaren Studien belegen somit eine konsistente lipidsenkende Wirkung von Ezetimib bei pädiatrischer HeFH in einem kurzen Beobachtungszeitraum. Verglichen mit Simvastatin allein wurde in Kombination mit Ezetimib eine weitere Reduktion des LDL-C um zusätzlich 15,85% (95%-KI: – 19,79 bis -11,91%) erzielt (1 RCT, (*van der Graaf et al. 2008*)). Der von den Autoren definierte Zielwert von <3,4 mmol/L (<130 mg/dL) wurde unter Monotherapie mit Simvastatin in der gewählten Dosis bei 53% der Studienteilnehmenden erreicht, während unter Kombinationstherapie mit Ezetimib 77 % diesen Wert erreichten (p<0.01). Das von den Autoren zusätzlich definierte strengere Therapieziel von LDL-C <2,8 mmol/L (<110 mg/dL) wurde unter Monotherapie mit Simvastatin in der gewählten Dosis lediglich von 27% der Studienteilnehmer erreicht, dagegen von 63 % unter Kombinationstherapie mit Ezetimib (p<0,01) (*Llewellyn et al. 2024*; *van der Graaf et al. 2008*). Die Netzwerk-Metaanalyse zeigte zudem, dass eine Kombinationstherapie mit mittlerer Statindosis und Ezetimib in ihrer Wirksamkeit vergleichbar ist zu einer hochdosierten Statintherapie. Eine hochdosierte Statintherapie erwies sich gegenüber einer Ezetimib-Monotherapie sowie gegenüber niedrig- und mitteldosierten Statintherapie als überlegen (*Llewellyn et al. 2024*). Es besteht bislang kein sicherer Hinweis auf einen signifikanten Unterschied in der Wirksamkeit zwischen einer Ezetimib-Monotherapie und einer Therapie mit niedrig- bis mitteldosierten Statinen (*Llewellyn et al. 2024*).

Ezetimib zeigt insgesamt ein günstiges Sicherheitsprofil. Als häufigste Nebenwirkung wurden vorübergehende gastrointestinale Beschwerden beobachtet (*Ramaswami et al. 2019*). Es gibt keinen Hinweis auf einen signifikanten Unterschied hinsichtlich der Häufigkeit von Nebenwirkungen bei Ezetimib-Monotherapie (*Kusters et al. 2015*) oder Kombinationstherapie mit einem Statin (*van der Graaf et al. 2008*; *Llewellyn et al. 2024*). Langzeitdaten zur Wirksamkeit und Sicherheit sowohl für die Monotherapie mit Ezetimib als auch für die Therapie in Kombination mit Statinen, stehen jedoch aus (*Luirink et al. 2019*). Studien mit klinischen Endpunkten existieren bislang ausschließlich für erwachsene PatientInnen in der Sekundärprävention. In der DEGAM-Leitlinie 2024 zur «Hausärztlichen Risikoberatung zur kardiovaskulären Prävention» (*DEGAM 2024*) wird auf eine Netzwerkanalyse (*Khan et al. 2022*) verwiesen, die über einen Nutzen einer Ezetimib-Monotherapie bei erwachsenen PatientInnen mit hohem kardiovaskulärem Risiko berichtet. Demnach war die Behandlung mit Ezetimib mit einer signifikanten Reduktion des Risikos für nichttödliche Herzinfarkte (RR 0,87; 95 %-KI: 0,80–0,94; moderate Evidenzqualität) und nichttödliche Schlaganfälle (RR 0,82; 95 %-KI: 0,71–0,96; moderate Evidenzqualität) assoziiert. Für die kardiovaskuläre Mortalität zeigte sich eine moderate, nicht signifikante Risikoreduktion (RR 0,97; 95 %-KI: 0,87–1,09; moderate Evidenzqualität), während kein Einfluss auf die Gesamtmortalität beobachtet wurde (RR 0,99; 95 %-KI: 0,92–1,06) (*Khan et al. 2022*; *DEGAM 2024*).

Basierend auf der derzeitig vorliegenden Evidenz sollte Ezetimib bei pädiatrischen Patienten und Patientinnen mit HeFH als ergänzende oder alternative Therapieoption in Betracht gezogen werden, insbesondere wenn eine Statintherapie nicht möglich oder unzureichend wirksam ist. Die empfohlene Dosis beträgt 10 mg einmal täglich, unabhängig von Tageszeit, Alter, oder Körpergewicht.

5.1.4 PCSK9-Hemmer

5.1.4	Empfehlung	Neu (2025)
Empfehlungsgrad: **B ⇑**	***Bei Kindern und Jugendlichen mit HeFH und Indikation zur medikamentösen Therapie sollte eine Behandlung mit PCSK9-Hemmern durchgeführt werden, wenn andere Therapieoptionen keine ausreichende Wirksamkeit gezeigt haben oder nicht vertragen wurden.*** Konsensstärke: starker Konsens mit 100% Zustimmung der Stimmberechtigten (10 Zustimmungen von 10 Delegierten ohne Interessenkonflikte; 16 Zustimmungen von 17 Delegierten mit und ohne Interessenkonflikte; 1 Enthaltung) ***Die Indikationsstellung für eine Behandlung mit PCSK9-Hemmern sollte durch eine spezialisierte pädiatrische Lipidambulanz erfolgen.***	

5.1.4	Empfehlung	Neu (2025)
	Eine Therapiekontrolle sollte nach ca. 3 Monaten durchgeführt werden. Konsensstärke: starker Konsens mit 100% Zustimmung der Stimmberechtigten (10 Zustimmungen von 10 Delegierten ohne Interessenkonflikte; 17 Zustimmungen von 17 Delegierten mit und ohne Interessenkonflikte; 1 Enthaltung)	
Evidenzqualität für Gesamtcholesterin, LDL-C: Moderat ⨁⨁⨁⊖ Evidenzqualität für Lipoprotein(a): Niedrig ⨁⨁⊖⊖ Evidenzqualität für alle Nebenwirkungen: Niedrig ⨁⨁⊖⊖	Literatur: (*Guirguis-Blake et al. 2023*; *Santos et al. 2020*; *Santos, Wiegman, et al. 2024*) (*https://www.g-ba.de/downloads/83-691-1010/AM-RL-III-Verordnungseinschraenkungen_2025-05-09.pdf*)	

Hintergrundtext zur Empfehlung 5.1.4

Alirocumab und Evolocumab sind monoklonale Antikörper, die den durch PCSK9 (proprotein convertase subtilisin-like kexin type 9) vermittelten Abbau von LDL-Rezeptoren hemmen und somit zu einer signifikanten LDL-C-Senkung führen(*Reijman et al. 2021*). In der SÜ der USPSTF (*Guirguis-Blake et al. 2023*) wurde nur ein RCT zur Wirksamkeit und Sicherheit von Evolocumab identifiziert (*Santos et al. 2020*). Diese Studie wurden an 47 Studienzentren in 23 Ländern (2016–2019) durchgeführt (*Santos et al. 2020*). Eingeschlossen waren Kinder und Jugendliche mit HeFH, davon 66 % mit genetisch bestätigter Diagnose (n=157; Alter 10–17 Jahre; 56% Mädchen). Beim Studieneinschluss erhielten 79% der Teilnehmenden (n=124) bereits Statine und 13 % (n=21) Ezetimib, wobei unter erfolgter lipidsenkender Therapie das LDL-C ≥ 3.4 mmol/L (≥ 130 mg/dL) lag (*Santos et al. 2020*). Studienteilnehmende wurden 2:1 auf eine Prüfgruppe mit Evolocumab 420 mg/Monat (n=104) und eine Placebogruppe (n=53) mit einer Therapiedauer von 24 Wochen randomisiert. Die Therapieadhärenz lag unter Studienbedingungen bei 96 %. Im Vergleich zur Placebogruppe führte die Behandlung mit Evolocumab zu einer signifikanten mittleren Reduktion in LDL-C von 38,3% (95%-KI: -45,5 bis -31,1%) (*Santos et al. 2020*) (moderate Evidenzqualität). Nebenwirkungen traten in beiden Gruppen ähnlich häufig (62% vs. 64%) auf, sie waren überwiegend mild bis moderat (*Santos et al. 2020*) (niedrige Evidenzqualität).

Ein weiteres RCT aus dem Jahr 2024 (*Santos, Wiegman, et al. 2024*) zur Wirksamkeit und Sicherheit von Alirocumab, wurde von unserem Team im Rahmen der Literatursurveillance identifiziert (siehe Evidenzreport). Diese Studie wurde an 43 Studienzentren in 24 Ländern (2018–2022) (n=153; Alter 8–17 Jahre; 56,9 % Mädchen) bei Kindern und Jugendlichen mit

genetisch oder klinisch bestätigter HeFH und mit einem LDL-C ≥ 3.4 mmol/L (≥ 130 mg/dL) unter lipidsenkender Therapie während der letzten 4 Wochen durchgeführt (Santos, Wiegman, et al. 2024). Die Randomisierung erfolgte im Verhältnis 2:1 auf Alirocumab oder Placebo, mit gewichtsadjustierter Dosis und Gabe alle 2 Wochen (Q2W: 40 mg bei einem Körpergewicht von < 50 kg, 75 mg bei einem Körpergewicht von ≥ 50 kg) (n=74) oder alle 4 Wochen (Q4W: 150 mg bei einem Körpergewicht von < 50 kg, 300 mg bei einem Körpergewicht von ≥ 50 kg) (n=79) (Santos, Wiegman, et al. 2024). Im Falle eines LDL-C ≥ 2,8 mmol/L (≥ 110 mg/dL) in Woche 8 wurde die Dosis von Alirocumab in Woche 12 erhöht auf 75 mg alle 2 Wochen bei Körpergewicht von <50 kg und 150 mg alle 2 Wochen bei Körpergewicht von ≥50 kg. Insgesamt erfolgte eine Dosisanpassung bei 44,9 % der Teilnehmenden in der Q2W- und bei 28,8 % in der Q4W-Kohorte (Santos, Wiegman, et al. 2024). Nach 24 Wochen zeigte die Gruppe unter Behandlung mit Alirocumab im Vergleich zur Placebogruppe eine signifikante mittlere Reduktion des LDL-C von 43,3 % (97,5%-KI: -56,0 bis -30,7%) in der Q2W und von 33,8 % (97,5%-KI: -46,4 bis -21,2%) in der Q4W-Kohorte (Santos, Wiegman, et al. 2024) (moderate Evidenzqualität). Zudem verminderte Alirocumab das Gesamtcholesterin in der Q2W-Kohorte (MD-Veränderung: -30.8%, 97.5%-KI: -39.8 bis 21.9%) und in der Q4W-Kohorte (MD-Veränderung: -23.3%, 97.5%-KI: -33.5 bis -13.1%) (Santos, Wiegman, et al. 2024) (moderate Evidenzqualität). Lp(a) wurde als Surrogatmarker bewertet und zeigte eine mittlere Reduktion um 15.2% (97.5%-KI: -30.3 bis -0.1%) in der Q2W-Kohorte und um 24.9% (97.5%-KI: -44.4 bis -5.4%) in der Q4W-Kohorte (Santos, Wiegman, et al. 2024) (niedrige Evidenzqualität).

Die berichteten Nebenwirkungen waren in beiden Gruppen vergleichbar, ohne signifikanten Unterschied in der Inzidenz (Santos, Wiegman, et al. 2024) (niedrige Evidenzqualität). Therapiebedingte Ereignisse traten bei 10,9 % unter Alirocumab und bei 1,9 % unter Placebo auf. Dabei handelte es sich überwiegend um Lokalreaktionen an den Injektionsstellen. Schwere unerwünschte Ereignisse wurden bei vier Teilnehmenden der Q2W- und zwei der Q4W-Kohorte berichtet; zwei Teilnehmende der Q4W-Kohorte hatten Synkopen und brachen die Therapie ab. Unterschiede in Wachstum, Kognition oder pubertärer Entwicklung zwischen Prüf- und Placebogruppen wurden nicht festgestellt. Es wurden keine Todesfälle und keine Fälle mit neutralisierenden Antikörpern beobachtet (Santos, Wiegman, et al. 2024).

Ergänzend zu diesen Daten zur Wirksamkeit und Sicherheit von PCSK9-Hemmern über einen kurzen Beobachtungszeitraum liegen weitere Ergebnisse zu Surrogatparametern und Gefäßveränderungen unter Therapie mit PCSK9-Hemmern im Kindes- und Jugendalter vor. Bei Kindern und Jugendlichen mit HeFH konnte unter Alirocumab/Evolocumab-Therapie eine zusätzliche Reduktion des atherogenen Apolipoprotein B gezeigt werden (Xiao et al. 2024). Eine Reduktion von Lp(a) unter Therapie mit PCSK9-Hemmern wurde beschrieben, bedarf jedoch noch weiterer Untersuchungen (Xiao et al. 2024). Der Einsatz von Evolocumab verhindert eine Verdickung der Intima-Media im Bereich der Arteria carotis communis bzw. bewirkt bei bereits bestehender Verdickung eine Abnahme (Wiegman, Ruzza, et al. 2024).

Die vorliegenden Studien, weisen auf eine in der Regel gute Verträglichkeit der PCSK9-Hemmer hin. Die häufigsten beschriebenen Nebenwirkungen sind Reaktionen an der

Einstichstelle, Grippe-ähnliche Symptome, Myalgien, Arthralgien, und Kopfschmerzen (*Reijman et al. 2021*; *Xiao et al. 2024*). In der Hauser-OLE Studie konnte auch für eine Anwendung von Evolocumab über 80 Wochen ein gutes Sicherheitsprofil sowie eine anhaltende Wirksamkeit gezeigt werden (*Xiao et al. 2024*). In Bezug auf pubertäre Entwicklung, Steroidhormone sowie fettlösliche Vitamine wurden keine Sicherheitsbedenken erhoben (*Santos et al. 2022*). Darüber hinaus untersuchten Santos et al. (*Santos, Ruzza, et al. 2024*) in derselben Open-Label-Phase des HAUSER-RCT (*Wiegman, Hutten, et al. 2004*) die kognitive Funktion von Kindern und Jugendlichen mit HeFH mittels Tests zur psychomotorischen Funktion, Aufmerksamkeit, visuellem Lernen und exekutiven Funktionen zu Studienbeginn sowie in Woche 24 und Woche 80, wobei keine signifikante Änderung der kognitiven Leistung und vergleichbare Ergebnisse zwischen Patienten, die zuvor Placebo oder Evolocumab erhielten, festgestellt wurden (*Santos, Ruzza, et al. 2024*).

Daten zu Wirkungen auf kardiovaskuläre Endpunkte liegen ausschließlich aus Studien mit Erwachsenen vor. Eine Netzwerk-Metaanalyse (*Khan et al. 2022*) weist darauf hin, dass die Behandlung mit einem PCSK9-Hemmer als Monotherapie bei erwachsenen Personen mit hohem kardiovaskulärem Risiko das Auftreten eines nichttödlichen Herzinfarkt (RR 0,81; 95 %-KI: 0,76–0,87; moderate Evidenzqualität) sowie eines nichttödlichen Schlaganfalls (RR 0,74; 95 %-KI: 0,64–0,85; geringe Evidenzqualität) verringern kann (*Khan et al. 2022*; *DEGAM 2024*). Dagegen ergab sich kein signifikanter Einfluss auf die Gesamtmortalität oder die kardiovaskuläre Mortalität (RR 0,95; 95 %-KI: 0,87–1,03; moderate Evidenzqualität) (*Khan et al. 2022*; *DEGAM 2024*)

Auf Grundlage der vorliegenden Evidenz zu Wirksamkeit, Sicherheit und Verträglichkeit kann die Anwendung von PCSK9-Hemmern bei Patienten mit deutlich erhöhten LDL-C-Werten trotz maximal verträglicher Statintherapie, Kombinationstherapie aus Statin und Ezetimib bzw. bei Unverträglichkeit einer Statintherapie erwogen werden (*Santos et al. 2020*; *Xiao et al. 2024*; *Raal et al. 2024*; *Santos, Wiegman, et al. 2024*). Alirocumab ist in der EU für Kinder und Jugendliche mit HeFH ab 8 Jahren zugelassen (*European Medicines Agency*), während Evolocumab bei HeFH-Patienten ab 10 Jahren (*European Medicines Agency*) eingesetzt werden kann. Die Anwendung der Präparate erfolgt durch subkutane Injektionen alle zwei Wochen bzw. einmal im Monat. Evolocumab kann in einer Dosierung von 140 mg alle 14 Tage bzw. 420 mg einmal im Monat verabreicht werden (*Sunil et al. 2021*). Alirocumab ist in den Dosierungen 75 mg oder 150 mg zweiwöchentlich bzw. 300 mg einmal monatlich verfügbar (*Sunil et al. 2021*). Eine LDL-C-Senkung kann nach etwa 12 Wochen beobachtet werden (*Sunil et al. 2021*). Aus diesem Grund ist es sinnvoll, eine Therapiekontrolle nach 3-monatiger Behandlung durchzuführen.

5.1.5 Gallensäurebinder/Anionenaustauscherharze

5.1.5	Empfehlung	Modifiziert (2025)
Empfehlungsgrad: **B ⇑**	***Bei Kindern und Jugendlichen mit HeFH sollte auf eine Behandlung mit Gallensäurebindern verzichtet werden.***	

5.1.5	Empfehlung	Modifiziert (2025)
Evidenzqualität für Gesamtcholesterin, LDL-C: Niedrig ⨁⨁⨀⨀ Evidenzqualität für alle Nebenwirkungen: Niedrig ⨁⨁⨀⨀	Literatur: (*Tonstad, Knudtzon, et al. 1996*; *Tonstad, Sivertsen, et al. 1996*; *Stein et al. 2010*; *Guirguis-Blake et al. 2023*)	
	Konsensstärke: starker Konsens mit 100% Zustimmung der Stimmberechtigten (8 Zustimmungen von 8 Delegierten ohne Interessenkonflikte; 15 Zustimmungen von 15 Delegierten mit und ohne Interessenkonflikte; 1 Enthaltung)	

Hintergrundtext zur Empfehlung 5.1.5

Nicht-resorbierbare Anionenaustauscherharze (Colestyramin und Colesevelam in Form von Kautabletten oder Granulat) wirken im Intestinaltrakt durch eine Unterbrechung des enterohepatischen Kreislaufes. Sie hemmen die Resorption von Gallensäuren und Cholesterin und steigern die Gallensäuresynthese aus Cholesterin in der Leber. Die resultierende Senkung der hepatischen Cholesterinkonzentration führt zu einer Erhöhung der LDL-Rezeptorexpression.

In der USPSTF-SÜ wurden drei RCTs zur Wirksamkeit und Sicherheit von Gallensäurebindern bei Kindern und Jugendlichen mit HeFH (n=332; Alter 6–17 Jahre) eingeschlossen. Alle Teilnehmenden erhielten zuvor eine fettarme Run-in-Diät. Die Behandlungsdauer betrug 8 bis 52 Wochen. Untersucht wurden Colestyramin (8 g/Tag) (*Tonstad, Knudtzon, et al. 1996*), Colestipol (10 g/Tag oder zweimal ×5 g/Tag) (*Tonstad, Sivertsen, et al. 1996*), sowie Colesevelam (1,875 g/Tag oder 3,75 g/Tag) (*Stein et al. 2010*) bei einer Therapieadhärenz unter Studienbedingungen von 61% bis 87% (*Tonstad, Knudtzon, et al. 1996*; *Tonstad, Sivertsen, et al. 1996*; *Stein et al. 2010*; *Guirguis-Blake et al. 2023*). Im Vergleich zu Placebo führten Gallensäurebinder zu einer mittleren Reduktion des LDL-C im Bereich vom 0,34 bis 1,19 mmol/L (13,2 bis 45,9 mg/dL) in drei RCT (*Tonstad, Knudtzon, et al. 1996*; *Tonstad, Sivertsen, et al. 1996*; *Stein et al. 2010*; *Guirguis-Blake et al. 2023*) (niedrige Evidenzqualität) sowie einer mittleren Reduktion des Gesamtcholesterins im Bereich vom 0,57 bis 1,05 mmol/L (22,1 bis 40,6 mg/dL) in drei RCT (*Tonstad, Knudtzon, et al. 1996*; *Tonstad, Sivertsen, et al. 1996*; *Stein et al. 2010*; *Guirguis-Blake et al. 2023*) (niedrige Evidenzqualität). Häufig berichtete Nebenwirkungen waren gastrointestinale Beschwerden, CK-Erhöhung sowie ernährungsbedingte Defizite, ohne wesentliche Unterschiede zur Placebogruppe (*Tonstad, Knudtzon, et al. 1996*; *Tonstad, Sivertsen, et al. 1996*; *Stein et al. 2010*; *Guirguis-Blake et al. 2023*) (sehr niedrige Evidenzqualität). In einer Studie wurden hohe Abbruchraten aufgrund geringer Akzeptanz von Prüfpräparat oder Placebo berichtet (*Tonstad, Knudtzon, et al. 1996*). Die vorliegende Evidenz der Behandlung mit Gallensäurebindern zeigt eine moderate Senkung des LDL-C bei insgesamt akzeptabler Verträglichkeit bei pädiatrischen Patienten. Unter der

Behandlung kommt es häufig zu einem leichten Anstieg der Triglyzeride und des HDL-C um 4-5%. Anionenaustauscherharze können das LDL-C bei konsequenter Einnahme um etwa 15-20% reduzieren (*Jellinger et al. 2012*), sollten aber nicht bei Kindern mit Hypertriglyzeridämie ohne Hypercholesterinämie verwendet werden (*Tonstad 1997*; *Liacouras et al. 1993*). Aufgrund des Wirkungsmechanismus ist bei fehlender LDL-Rezeptoraktivität (BiFH) keine nennenswerte lipidsenkende Wirkung zu erwarten.

Anionenaustauscherharze werden nicht aus dem Gastrointestinaltrakt absorbiert. Die wichtigsten Nebenwirkungen sind gastrointestinale Beschwerden, wie Völlegefühl und Obstipation, die durch eine langsam einschleichende Behandlung vermindert werden können. Anionenaustauscherharze werden zu den Mahlzeiten mit reichlich Flüssigkeit eingenommen (*Guyton et al. 2009*). Die langfristige Einnahme ist belastend und erfordert eine hohe Motivation und Disziplin. Die längerfristige Therapieadhärenz bei Kindern und Jugendlichen ist daher vielfach nicht zufriedenstellend (*Koletzko et al. 1992*; *Tonstad et al. 1998*; *McCrindle et al. 1997*; *McCrindle et al. 2003*; *McPherson 1999*). Aufgrund der Verfügbarkeit von effizienteren und besser akzeptierten Therapien, werden Anionenaustauscherharze nur noch sehr selten in der Therapie von Kindern und Jugendlichen mit HeFH eingesetzt.

5.1.6 Fibrate

5.1.6	Empfehlung	Modifiziert (2025)
Empfehlungsgrad: **B ⇑**	***Bei Kindern und Jugendlichen mit HeFH sollte auf eine Behandlung mit Fibraten verzichtet werden.***	
Evidenzqualität für Gesamtcholesterin, LDL-C, HDL-C, Triglyceride: Sehr niedrig ⨁⊖⊖⊖ Evidenzqualität für alle Nebenwirkungen: Sehr niedrig ⨁⊖⊖⊖	Literatur: (*Wheeler et al. 1985*; *Guirguis-Blake et al. 2023*)	
	Konsensstärke: Konsens mit 88% Zustimmung der Stimmberechtigten (7 Zustimmungen von 8 Delegierten ohne Interessenkonflikte; 14 Zustimmungen von 15 Delegierten mit und ohne Interessenkonflikte; 1 Enthaltung)	

Hintergrundtext zur Empfehlung 5.1.6

Fibrate (z. B. Bezafibrat, Etofibrat, Fenofibrat, Gemfibrozil) binden an die nuklearen Rezeptoren PPAR-α, steigern transkriptionell die Aktivität der Lipoproteinlipase und vermindern die Serumkonzentration von Apolipoprotein C-III. Durch die resultierende gesteigerte Lipolyse wird die Hydrolyse triglyzeridreicher Lipoproteine und die VLDL-Elimination aus dem Plasma gefördert. Zudem steigt die HDL-C-Konzentration bei einer

gesteigerten Synthese von Apolipoprotein A-I und A-II (*McCrindle et al. 2007*; *Kavey et al. 2006*; *National Cholesterol Education Program Expert Panel on Detection et al. 2002*).

Die Wirksamkeit und Sicherheit einer Behandlung mit Fibraten wurde in einer einzigen kleinen randomisierten Crossover-Studie (n=14; Alter: 4-15 Jahre) bei Kindern und Jugendlichen mit HeFH untersucht, die anhand von Lipidprofil und Familienanamnese diagnostiziert wurden (*Wheeler et al. 1985*). Die Teilnehmenden erhielten Bezafibrat (10-20 mg/kg/Tag) oder Placebo über 3 Monate. Anschließend erfolgte nach einem cross-over-Design der Wechsel in die jeweils andere Behandlungsgruppe. Im Vergleich zur Placebogruppe führte die Behandlung mit Bezafibrat zu einer signifikant stärkeren mittleren Reduktion des Gesamtcholesterins um 2,2 mmol/L (84,9 mg/dL) (95%-KI: -3,26 bis -1,13 mmol/L [-126,15 bis -43,65 mg/dL]) (*Wheeler et al. 1985*) (sehr niedrige Evidenzqualität). Für HDL-C und Triglyzeride ergaben sich keine signifikanten Veränderungen (*Wheeler et al. 1985*) (sehr niedrige Evidenzqualität). In dieser RCT wurden LDL-C-Werte nicht erhoben. In der Interventionsgruppe kam es bei einem Patienten zu einem vorübergehenden Anstieg der ALT-Werte (ohne erkennbare Ursache), der sich bis zum Ende des dritten Monats normalisierte, sowie bei einem anderen Patienten zu einer Erhöhung der alkalischen Phosphatase (möglicherweise im Zusammenhang mit einer gleichzeitigen Infektion), während in der Placebogruppe keine unerwünschten Ereignisse beobachtet wurden (*Wheeler et al. 1985*) (sehr niedrige Evidenzqualität).

In einer Studie bei wenigen Kindern mit schwerer Hypercholesterinämie (einarmige Studie mit Vorher-/Nachher-Vergleich ohne Kontrollgruppe, n=7) senkten Fibrate die Plasmatriglyzeride und erhöhten das HDL-C, während das LDL-C um 5-25% vermindert wurde (*Becker et al. 1992*). Fenofibrat und Bezafibrat können bei erhöhtem LDL-C zu einer Verminderung von 15-20% des LDL-C führen. Die cholesterinsenkende Effizienz der Fibrate wird in Kombination mit pflanzlichen Sterinen (*Becker et al. 1992*) oder mit Ezetimib (*Tribble et al. 2008*) deutlich verbessert. Eine Kombination von Bezafibrat und Sitosterin erzielte eine Verminderung des LDL-C um 40% (*Becker et al. 1992*). Allerdings ist nicht vollständig geklärt, ob eine vermehrte Aufnahme von pflanzlichen Sterinen selbst ein artherogener Risikofaktor sein kann (*Kohler et al. 2017*). Bei mäßiger Hypertriglyzeridämie (4,52 mmol/L [400 mg/dL]) kommt es zu einem Anstieg von LDL-C um 10-30% (*Brunton et al. 2005*). Wegen möglicher Nebenwirkungen, wie Transaminasenerhöhung, Myopathie, gastrointestinalen Beschwerden und Cholecystolithiasis sowie limitierter Effizienz sind Fibrate bei Kindern mit HeFH nicht indiziert.

5.1.7 Niacin

5.1.7	Empfehlung	Geprüft (2025)
Experten-konsens (EK)	***Bei Kindern und Jugendlichen mit HeFH soll auf eine Behandlung mit Niacin verzichtet werden.***	
	Konsensstärke: starker Konsens mit 100% Zustimmung der Stimmberechtigten (8 Zustimmungen von 8 Delegierten ohne Interessenkonflikte; 15 Zustimmungen von 15 Delegierten mit und ohne Interessenkonflikte; 2 Enthaltungen)	

Hintergrundtext zur Empfehlung 5.1.7

Nach der negativen Nutzen Risiko-Bewertung ist den Niacin-Präparaten durch die EMA Anfang 2013 die Marktzulassung entzogen worden (*Deutsche Ärzteblatt 2014*).

5.1.8 Neue Moleküle zur Behandlung der HeFH

Bempedoinsäure ist ein oral zu verabreichendes, kleines Molekül, das die hepatische Adenosintriphosphat-Citrat-Lyase hemmt und somit zu einer reduzierten Produktion von Acetyl-Coenzym A führt. Acetyl-Coenzym A dient als Substrat für die *„de novo"* Fettsäuresynthese und Sterolsynthese. Der Wirkstoff greift oberhalb der HMG-CoA-Reduktase, dem Angriffspunkt der Statine, im Mevalonatweg/Cholesterin-Biosyntheseweg an. Die Behandlung mit Bempedoinsäure führt bei erwachsenen Patienten mit HeFH zu einer vermehrten Expression des LDL-Rezeptors und zu einer Reduktion des LDL-C-Plasmaspiegels (*Nissen et al. 2023*). Bempedoinsäure kann den Harnsäurespiegel im Serum aufgrund einer Hemmung des renal-tubulären Transporters OAT2 erhöhen und eine Hyperurikämie verursachen oder verschlimmern. Des Weiteren erhöht Bempedoinsäure die Plasmakonzentrationen von Statinen, was das Risiko für das Auftreten von Myopathien bzw. Rhabdomyolysen erhöht. Patienten müssen auf Anzeichen einer Myopathie überwacht werden. Eine Kombinationstherapie mit Ezetimib ist ebenfalls möglich. Bislang ist Bempedoinsäure nur für die Behandlung von Erwachsenen zugelassen. Eine Studie zur Behandlung von Kindern/Jugendlichen mit HeFH im Alter von 6-17 Jahren wird durchgeführt (NCT05694260).

Inclisiran ist eine siRNA, die an N-Acetylgalactosamin-Kohlenhydrate gekoppelt ist. Diese Kohlenhydrate binden an in der Leber stark exprimierten Asialoglycoproteinrezeptoren, was zur Aufnahme in die Hepatozyten führt. Im Zytoplasma der Leberzellen bindet Inclisiran an den RNA-induced silencing complex (RISC-Komplex), der mRNA, die für die Transkription von PCSK9 notwendig ist. Durch diese Bindung wird der PCSK9-vermittelte Abbau der LDL-Rezeptoren gehemmt und es kommt zu einer deutlichen Verringerung der LDL-C-Spiegel. Inclisiran wird als subkutane Injektion verabreicht (initial mit 3 monatlichem Abstand und danach alle 6 Monate). Bei erwachsenen Patienten mit HeFH unter Statin- bzw. Ezetimibtherapie wurde eine weitere Reduktion des LDL-C um etwa 50% erreicht (*Ray et al. 2020*). Inclisiran ist als Einzel- oder Kombinationstherapie für Erwachsene mit HeFH zugelassen. Bei Jugendlichen wird die Substanz aktuell in zwei Studien evaluiert (NCT04659863, NCT04652726).

Lerodalcibep (LIB003) ist ein kleines rekombinantes Fusionsprotein, das aus einer PCSK9-Bindungsdomäne (Adnektin) und einem humanen Serum-Albumin-Antisense-Molekül besteht. Die Bindung von Lerodalcibep an PCSK9 blockiert die Interaktion zwischen PCSK9 und dem LDL-Rezeptor, was den Abbau des LDL-Rezeptors hemmt und zu einem erhöhten Recycling des LDL-Rezeptors führt, und dadurch den Abbau von LDL-C erhöht. Lerodalcibep wird monatlich per subkutaner Injektion appliziert. Bei erwachsenen Patienten mit HeFH und einer Statinherapie erreichte Lerodalcibep eine weitere Reduktion des LDL-C um etwa 50% (*Klug et al. 2024*).

Bei Erwachsenen mit HoFH führte eine Behandlung mit Lerodalcibep zu einer mittleren LDL-Reduktion von etwa 5% (*Raal et al. 2025*). Eine Studie zur Behandlung von Kindern und Jugendlichen mit HeFH ist angemeldet, im November 2025 hat die Rekrutierung nicht begonnen (NCT07102511).

Resmetirom (MGL-3196) ist ein lebergängiger oral verabreichter Antagonist von Thyroidhormonrezeptor (THR)-beta, der den Fettstoffwechsel reguliert. In einer Phase 2-Studie bei Erwachsenen mit HeFH war Resmetirom wirksam in der Senkung von LDL-C (*Hovingh et al. 2022*). Resmetirom wurde von der FDA 2024 zur Behandlung der nichtalkoholischen Steatohepatitis (NASH) zugelassen. Über den Antrag zur Zulassung für die gleiche Indikation bei Erwachsenen wurde von der EMA zum Zeitpunkt der Leitlinienerstellung noch nicht entschieden. Daten zum Einsatz bei Kindern liegen nicht vor.

Gemcabene inhibiert den Einbau von Acetat in der *de novo* Lipidbiosynthese von Fettsäuren und Cholesterin in Hepatozyten. Des Weiteren reduziert Gemcabene die Transkription von Apolipoprotein C-III und erhöht den Abbau von VLDL. In klinischen Studien an erwachsenen Patienten mit HeFH zeigte Gemcabene eine anti-inflammatorische Wirkung und eine Reduktion von LDL-C (*Stein et al. 2016*; *Besekar et al. 2023*). Daten zum Einsatz bei Kindern liegen nicht vor.

5.2 Bi-allelische Hypercholesterolämie (BiFH)

5.2	Empfehlung	Neu (2025)
Experten-konsens (EK)	***Bei Kindern/Jugendlichen mit BiFH oder LDL-C min. 2x >10,3 mmol/L (400 mg/dL) soll zusätzlich zu den Maßnahmen für einen gesunden Lebensstil umgehend eine Behandlung eingeleitet werden.*** ***Diese Behandlung sollte nach folgendem Eskalationsschema bis zum Erreichen des Zielwertes LDL-C <3,0 mmol/L (<115 mg/dL) durchgeführt werden (siehe Flussdiagramm):*** ***1.Kombinationstherapie hochwirksames Statin + Ezetimib*** ***2.PCSK9-Hemmer: Therapieversuch von 8 Wochen, weiterführen bei LDL-C Reduktion > 15%, sonst absetzen*** ***3.ANGPTL3-Inhibitoren*** ***4.Lipoproteinapherese*** ***Patienten mit einer BiFH sollten in einem spezialisierten pädiatrischen Lipidzentrum betreut werden.*** Literatur: (*Cuchel et al. 2023*)	
	Konsensstärke: starker Konsens mit 100% Zustimmung der Stimmberechtigten (8 Zustimmungen von 8 Delegierten ohne Interessenkonflikte; 15 Zustimmungen von 15 Delegierten mit und ohne Interessenkonflikte; 2 Enthaltungen)	

Hintergrundtext zur Empfehlung 5.2

Die biallelische familiäre Hypercholesterinämie (BiFH) (auch als homozygote FH, HoFH bezeichnet) ist eine sehr seltene Krankheit mit einer Prävalenz etwa 1:160.000 bis 1:300.000 (Cuchel, Raal et al. 2023). Sie ist charakterisiert durch eine sehr starke Erhöhung des LDL-C (meist > 400 mg/dL bzw. > 10 mmol/L). Die Höhe des LDL-C ist abhängig von der Natur des zugrundeliegenden Gendefektes. Die schwersten Formen haben Patienten mit *LDLR*-Nullmutationen (LDLR-Aktivität <2%) gefolgt von hypomorphen *LDLR*-Varianten (LDLR-Aktivität 2-15%). Pathogene Varianten in *APOB*, *PCSK9* und *LDLRAP1* sind mit weniger schweren Verläufen assoziiert. Die BiFH kann bereits im frühen Kindesalter zu schweren atherosklerotischen Veränderungen und frühen kardiovaskulären Ereignissen (z.B. Myokardinfarkt) mit möglicher Todesfolge führen. Klinisch ist die Krankheit durch das frühe Auftreten von Xanthomen, typischerweise um die Augen (Xanthelasmen) und über Sehnen charakterisiert.

Bei der BiFH mit fehlender LDL-Rezeptoraktivität sind Statine nahezu ineffektiv, können jedoch bei einigen Patienten mit hypomorphen genetischen Varianten eine Wirkung zeigen. Deshalb sollte zunächst eine Kombination aus hochwirksamen Statinen und Ezetimib versucht werden. Eine zusätzliche Behandlung mit PCSK9-Inhibitoren kann ebenfalls getestet werden. Allerdings ist die Wirksamkeit aller 3 Wirkstoffklassen abhängig von einer Aktivität der LDL-Rezeptoren, weshalb Patienten mit genetischen *LDLR*-Varianten mit vollständigem Funktionsverlust keine und Patienten mit hypomorphen *LDLR*-Varianten mit Restaktivität nur eine begrenzte und oft unzureichende Wirksamkeit dieser Substanzklassen zeigen. Bei der BiFH ist die LDL-C-Senkung durch PCSK9-Hemmer in der Regel eher geringer ausgeprägt (*Reijman et al. 2021*). Evolocumab stellt jedoch auch bei Patienten mit BiFH eine Option zur LDL-C-Senkung dar und kann bei Patienten erwogen werden, die trotz kombinierter Therapie mit einem hochintensiven Statin und Ezetimib den LDL-C-Zielbereich nicht erreichen (*Raal et al. 2024*; *Xiao et al. 2024*). Eine gepoolte Post-Hoc-Analyse von Daten aus drei multizentrischen Studien, in denen 39 Kinder und Jugendliche mit BiFH im Alter von 10-17 Jahren mit Evolocumab behandelt wurden, konnte bei 42,9% eine LDL-C-Senkung von mindestens 15% zeigen (*Raal et al. 2024*). Bei BiFH-Patienten zeigt sich eine höhere Variabilität hinsichtlich des Therapieansprechens, wobei auch Patienten mit null/null Varianten von einer Behandlung mit Alirocumab oder Evolocumab profitieren können (*Xiao et al. 2024*). Bei Patienten mit BiFH kann demnach ein Therapieversuch mit einem PCSK9-Hemmer bei unzureichender LDL-C-Senkung unter der etablierten Therapie erwogen werden (*Raal et al. 2024*; *Xiao et al. 2024*).

Es wird empfohlen, bei einer zusätzlichen LDL-C-Senkung von >15% nach 8 Wochen die Therapie mit einem PCSK9-Hemmer fortzusetzen. Bei einer geringeren Wirksamkeit ist ein Therapieabbruch in Betracht zu ziehen (*Cuchel et al. 2023*).

Angiopoietin-like 3 protein (ANGPTL3) Inhibitoren sind eine neue Substanzklasse zur Behandlung der BiFH, die unabhängig von der Funktion des LDL-Rezeptors ist. ANGPTL3 hemmt die Aktivität der Lipoproteinlipase und der endothelialen Lipase, was zu einem verlangsamten Abbau von Triglyzeriden in Lipoproteinen führt. Wird ANGPTL3 durch monoklonale Antikörper (Evinacumab) oder siRNA (ARO-AGN3) gehemmt, werden LDL-Vorstufen wie VLDL und VLDL-Überreste (Remnants) im Blut stark vermindert, so dass weniger

LDL-C gebildet wird. Evinacumab senkte das LDL-C in einer Phase 3-Studie mit 5-11-jährigen Patienten um 48.3% (*Wiegman, Greber-Platzer, et al. 2024*). Evinacumab ist in der EU ab dem Alter von 6 Monaten bei Patienten mit BiFH zugelassen und wird in einer Dosis von 15 mg/kg als intravenöse Infusion über 60 Minuten alle 4 Wochen verabreicht. Es wird meist als adjuvante Therapie mit anderen lipidsenkenden Therapien (siehe oben) eingesetzt. Aufgrund des LDL-Rezeptor-unabhängigen Wirkprinzips und des jungen Zulassungsalters stellt dies eine interessante Alternative zur Lipoproteinapherese dar bzw. erlaubt als adjuvante Therapie die Frequenz der Apheresen zu reduzieren.

Viele Patienten mit einer schweren Form der BiFH, wie z.B. Patienten mit bi-allelischen Nullmutationen, brauchen eine Behandlung mit Lipoproteinapherese, um den Zielwert zu erreichen (*Cuchel et al. 2023*). Bei einer Lipoproteinapherese werden Lipoproteinpartikel über ein Dialyseverfahren aus dem Blut gefiltert. Je nach Schweregrad können bis zu 2 Apheresen pro Woche notwendig sein, um das LDL-C in den gewünschten Zielbereich zu senken. Die Lipoproteinapherese ist im Kleinkindalter aufgrund des Volumeneffektes und des notwendigen vaskulären Zugangs eine Herausforderung und wird deshalb in der Regel frühestens ab einem Alter von 2 Jahren in spezialisierten Zentren durchgeführt. Die Auswirkungen auf die Lebensqualität sind schwerwiegend, da diese Therapie mit häufigen Krankenhausbesuchen mit Dauer von vielen Stunden verbunden ist.

Neue Moleküle zur Behandlung der Bi-allelischen Hypercholesterinämie (BiFH)

Lomitapid hemmt das mikrosomale Triglycerid-Transferprotein (MTP), das in der Leber und im Darm dafür verantwortlich ist, dass Apolipoprotein B mit Lipiden beladen wird mit der Entstehung von Lipoproteinen. Es kommt es zu einem dosisabhängigen Abfall von LDL-C und in geringem Maße auch der Triglyzeride. HDL-C bleibt unverändert. Patienten mit BiFH zeigen unter Lomitapidtherapie einen Abfall des LDL-C um bis zu 50 Prozent. Als Nebenwirkung können eine Erhöhung der Leberwerte mit Leberverfettung sowie eine Steatorrhoe bei oraler Fettzufuhr auftreten. Eine fettarme Ernährung (weniger als 20 Prozent der zugeführten Kalorien) sowie eine langsame Dosissteigerung haben einen präventiven Einfluss auf die gastrointestinalen Nebenwirkungen. Aufgrund dieser diätetischen Einschränkung erfordert die Therapie mit Lomitapid vom Patienten ein großes Maß an Disziplin. Eine regelmäßige Überwachung von Leberwerten und Anzeichen von Steatohepatitis/Fibrose oder fortschreitender Lebererkrankung sind indiziert. Lomitapid wurde in Europa und den USA für Erwachsene mit BiFH zugelassen, die trotz einer Lipidapherese den LDL-Zielwert nicht erreichen oder bei denen keine LDL-Apherese durchgeführt wird. In einer Phase 3-Studie war Lomitapid sicher und effizient bei Kindern im Alter von 5-17 Jahren (*Masana et al. 2024*). Rund ein Drittel der pädiatrischen Patienten mit BiFH konnte die Lipoproteinapherese ganz stoppen, bei den meisten anderen führte die adjuvante Therapie mit Lomitapid zum Erreichen des Zielbereichs bzw. zu einer Reduktion der Frequenz der Apheresen. Lomitapid ist bisher für Kinder und Jugendliche nicht zugelassen, vereinzelt wurde es bereits im Rahmen eines «compassionate use» eingesetzt. Eine Zulassung im Kindesalter wird in naher Zukunft erwartet.

Mipomersen ist ein Antisense-Oligonukleotide-Inhibitor, der an die mRNA von Apolipoprotein B-100 (ApoB-100) bindet (*Parham et al. 2019*). Dies führt zu einer selektiven Degradation der *APOB* mRNA und einer Reduktion der APOB-Proteintranslation. Somit wird in der Leber weniger ApoB-100 gebildet, das den strukturellen Hauptanteil der LDL-Partikel ausmacht. Mipomersen wird subkutan injiziert und kann LDL-C um etwa 30-40% senken (*Li et al. 2014*). Auch der Plasmaspiegel von Lp(a) sinkt. Es wurden signifikante Nebenwirkungen in Form von teilweise starken Reaktionen an der Injektionsstelle (70-100%), einer Erhöhung der Leberwerte (10-20%) und gelegentlich grippeartige Symptome beschrieben. Aufgrund der Nebenwirkungen brachen 18% der behandelten Patienten die Therapie ab. In den USA wurde Mipomersen für Erwachsene mit BiFH zugelassen. Die EMA bewertete das Kosten-Nutzen-Risiko als jedoch ungünstig und hat Mipomersen nicht zugelassen.

Tabelle 9: Übersicht über die Zulassungsbedingungen wichtiger bei FH im Kindes- und Jugendalter eingesetzter Medikamente

Wirkstoff	Medikamentenklasse	Indikation	Zulassung EU	Zulassung CH
Pravastatin	Niedrigwirksames Statin	HeHF	ab 8 Jahren	Ab 8 Jahren
Simvastatin	Mittelwirksames Statin	HeHF	ab 10 Jahren, **aber**: Jungen: ab Tanner II Mädchen: min. 1 Jahr nach Menarche	Ab 10 Jahren, aber: Jungen: ab Tanner II Mädchen: min. 1 Jahr nach Menarche
Rosuvastatin	Hochwirksames Statin	HeHF/BiHF	ab 6 Jahren	Ab 10 Jahren
Atorvastatin	Hochwirksames Statin	HeHF/BiHF	ab 10 Jahren	Ab 10 Jahren
Ezetimib	Ezetimib	HeHF/BiHF	ab 6 Jahren	Ab 10 Jahren
Alirocumab	PCSK9-Hemmer	HeHF/BiHF	ab 8 Jahren	Ab 8 Jahren
Evolocumab	PCSK9-Hemmer	HeHF/BiHF	Ab 10 Jahren	Ab 10 Jahren
Evinacumab	ANGPTL3-Inhibitor	BiHF	Ab 6 Monaten	Nicht zugelassen
Lomitapid	Lomitapid	BiHF	Ab 18 Jahren, Zulassung ab 5 Jahren in naher Zukunft erwartet	Nicht zugelassen

Quelle: *https://www.ema.europa.eu/en/medicines*, *https://www.swissmedic.ch/swissmedic/de/home/humanarzneimittel.html*, letzter Zugriff am 24.10.2025

5.3. Multifaktorielle Dyslipidämie (MFD)

5.3	Empfehlung	Neu (2025)
Experten-konsens (EK)	***Bei Kindern/Jugendlichen mit MFD kann nach Ausschöpfung der Maßnahmen für einen gesunden Lebensstil und Behandlung von sekundären Lipidstörungen bei persistierender Erhöhung von LDL-C >4,1 mmol/L (>160 mg/dL) mit oder ohne begleitender Hypertriglyzeridämie eine medikamentöse Behandlung mit Statinen und/oder Ezetimib analog zu den Empfehlungen zur Behandlung der HeFH (siehe oben) erwogen werden.*** Konsensstärke: Konsens mit 88% Zustimmung der Stimmberechtigten (7 Zustimmungen von 8 Delegierten ohne Interessenkonflikte; 13 Zustimmungen von 14 Delegierten mit und ohne Interessenkonflikte; 2 Enthaltungen) ***Zielwert ist ein LDL-C <3.5 mmol/L (<135 mg/dL).*** ***Bei ausgeprägter Hypertriglyzeridämie (z.B. >6,78 mmol/L [600 mg/dL]) kann eine Behandlung mit Fibraten erwogen werden.*** Konsensstärke: starker Konsens mit 100% Zustimmung der Stimmberechtigten (7 Zustimmungen von 7 Delegierten ohne Interessenkonflikte; 14 Zustimmungen von 14 Delegierten mit und ohne Interessenkonflikte; 2 Enthaltungen)	

Hintergrundtext zur Empfehlung 5.3

Multifaktorielle Dyslipidämien (MFD) sind definiert durch abnormale Lipidwerte, die nicht auf eine HeFH oder eine andere monogene Fettstoffwechselstörung zurückzuführen sind. Multifaktorielle Dyslipidämien können auf Umweltfaktoren, wie z. B. dem Lebensstil mit oder ohne vererbten Komponenten beruhen und sind charakterisiert durch eine Erhöhung von Cholesterin und/oder Triglyceriden (s. **Kapitel 2. 3**)(*Guirguis-Blake et al. 2023*; *Lozano, Henrikson, Morrison, et al. 2016*). Die langfristige, meist moderate Risikoerhöhung für kardiovaskuläre Erkrankungen beruht insbesondere auf der Erhöhung von LDL und Non-HDL-C sowie einer Erniedrigung des HDL-C. Entsprechend sollte bei unauffälliger molekulargenetischer Untersuchung auch die Möglichkeit einer polygenen Vererbung als Ursache erhöhter LDL-C-Werte in Betracht gezogen werden (s. **Kapitel 2.3** und **Tabelle 3**).

Eine systematische Überprüfung der Literatur im Rahmen dieser Leitlinienentwicklung zum Nutzen und Schaden der medikamentösen Maßnahmen bei Kindern und Jugendlichen mit Dyslipidämie (PICO-Frage 3) sowie auch eine SÜ der US Preventive Task Force aus dem Jahr 2023 fanden keine Evidenz zu medikamentösen Interventionen bei Kindern und Jugendlichen mit MFD (*Guirguis-Blake et al. 2023*). Für Kinder und Jugendlichen mit multifaktorieller, nicht-genetischer Dyslipidämie ohne zusätzliche Risikofaktoren oder ohne ausgeprägte Lipiderhöhung ist also der Nutzen einer frühen medikamentösen Therapie nicht belegt. Im

Vordergrund steht eine Gesundheitsverhaltens- und Lebensstilberatung für Kinder/Jugendliche mit MFD. Diese umfasst eine ausgewogene, gesundheitsförderliche Ernährung, regelmäßige körperliche Aktivität, eine Begrenzung sitzender Tätigkeiten sowie Nichtrauchen (s. **Kapitel 4.1.2**, Behandlungsalgorithmus für MFD) (*Parhofer et al. 2019*; *Parhofer 2023*; *National Heart Lung Blood Institute 2011*; *Grundy et al. 2019*).

MFD mit persistierender erhöhter LDL-C mit oder ohne begleitende Hypertriglyzeridämie

Nach Ausschöpfung der Lebensstilmaßnahmen kann bei Kindern und Jugendlichen mit MFD und persistierend erhöhtem LDL-C > 4,1 mmol/L (> 160 mg/dL) eine pharmakologische Therapie erwogen werden (*Grundy et al. 2019*). Voraussetzung hierfür ist stets, dass sekundäre Ursachen einer Hypercholesterinämie (vgl. Kapitel 2.3, Tabelle 3) ausgeschlossen wurden (*Grundy et al. 2019*). Vor Einleitung einer medikamentösen Behandlung einer MFD wird die Vorstellung in einer spezialisierten pädiatrischen Lipidambulanz empfohlen (*McCrindle et al. 2007*; *National Heart Lung Blood Institute 2011*).

Die Vorgehensweise orientiert sich an den Prinzipien der Behandlung der HeFH und zielt auf eine Reduktion des langfristigen, kumulativen atherosklerotischen Risikos ab (*National Heart Lung Blood Institute 2011*; *Grundy et al. 2019*; *Watts et al. 2023*; *Mach et al. 2025*; *Mach et al. 2019*). LDL-C-Werte in dem Bereich einer moderaten Hypercholesterinämie (LDL-C > 4,1 mmol/L [> 160 mg/dL]), insbesondere bei gleichzeitigem Vorliegen weiterer Risikofaktoren, sind mit einem erhöhten kumulativen kardiovaskulären Risiko assoziiert (*Grundy et al. 2019*). Da erhöhte Lipidwerte häufig von der Kindheit bis ins Erwachsenenalter persistieren und das kardiovaskuläre Risiko mit kumulativer LDL-C-Exposition zunimmt (*National Heart Lung Blood Institute 2011*; *Grundy et al. 2019*), ist anzunehmen, dass eine frühzeitige Intervention zur langfristigen Prävention atherosklerotischer kardiovaskulärer Erkrankungen beitragen kann (*Mach et al. 2019*). Die Daten zur Behandlung einer FH im Kindesalter lassen durch eine konsequente LDL-C-Senkung eine Reduktion des Risikos späterer kardiovaskulärer Ereignisse im Erwachsenenalter erwarten (s. **Kapitel 5.1.1**) (*Luirink et al. 2019*; *IQWiG 2024b*; *National Heart Lung Blood Institute 2011*; *Mach et al. 2019*; *Mach et al. 2025*). Ähnliche Effekte könnten bei Kindern und Jugendlichen mit MFD und stark erhöhten LDL-C eintreten.

Das primäre Ziel einer medikamentösen Therapie bei MFD mit persistierend deutlich erhöhter LDL-C-Konzentration ist die Senkung des LDL-C-Spiegels. Statine stellen hierbei die Therapie der ersten Wahl dar und zeigen kurz- bis mittelfristig ein günstiges Sicherheitsprofil (s. Kapitel 5.1.2). Neben den Statinen weist die verfügbare Evidenz auf eine konsistente lipidsenkende Wirkung von Ezetimib mit günstigem Sicherheitsprofil bei pädiatrischer HeFH über einen kurzen Beobachtungszeitraum hin (s. **Kapitel 5.1.3**). Im Falle einer begleitend bestehenden Hypertriglyzeridämie wird diese als zusätzlicher Risikofaktor für kardiovaskuläre Erkrankungen angesehen (*Parhofer et al. 2019*). Obwohl Statine und Ezetimib primär auf die Senkung des LDL-C abzielen, trägt die damit begleitend erzielte Triglyzeridreduktion indirekt zur Verringerung des Gesamtrisikos bei, selbst wenn Triglyzeride nicht das unmittelbare Therapieziel darstellen (*Parhofer et al. 2019*; *Parhofer 2023*; *Mach et al. 2019*).

In Übereinstimmung mit internationalen Leitlinien (*McCrindle et al. 2007*; *National Heart Lung Blood Institute 2011*; *Grundy et al. 2019*) erkennt die Leitliniengruppe an, dass die Evidenzlage zur medikamentösen Behandlung von MFD im Kindes- und Jugendalter derzeit unzureichend ist. Eine medikamentöse Therapie mit Statinen und/oder Ezetimib analog zu den Empfehlungen zur Behandlung der HeFH kann im Fall trotz adäquater Lebensstilmaßnahmen persistierend stark erhöhter LDL-C-Werte (LDL-C > 4,1 mmol/L [> 160 mg/dL]) nach Rücksprache mit einem pädiatrischen Lipidstoffwechsel-Spezialisten erwogen werden.

MFD mit ausgeprägter Hypertriglyzeridämie

Bei Kindern und Jugendlichen tritt eine Hypertriglyzeridämie häufig im Zusammenhang mit Adipositas, Insulinresistenz, metabolischem Syndrom oder Diabetes auf. Jugendliche mit Übergewicht und Adipositas zeigen deutlich höhere Triglyzeridwerte als Normalgewichtige, wobei Prävalenzen zwischen 22% und 60% berichtet werden (*Dhuper et al. 2009*; *Korsten-Reck et al. 2008*; *Bell et al. 2011*; *Perak et al. 2019*). Dabei gilt nach der Definition der Endocrine Society 2010 (*Berglund et al. 2012*) eine schwere und sehr schwere Hypertriglyzeridämie ab einem Nüchtern-TG-Spiegel im Serum ≥ 11,29 mmol/L (≥ 1000 mg/dL), was selten ist und auf eine akute Erhöhung der Chylomikronen bei Jugendlichen mit familiärem Chylomikronämie-Syndrom (FCS) oder multifaktorieller Chylomikronämie (MCS) hindeuten kann (*Berglund et al. 2012*; *Shah et al. 2015*). Wenn die Nüchtern-TG-Werte dauerhaft > 5,65 mmol/L (> 500 mg/dL) sind, sollten genetische Ursachen für eine Hypertriglyzeridämie in Betracht gezogen werden, insbesondere wenn sie in jüngeren Jahren auftreten, oder wenn eine Hypertriglyzeridämie bei Jugendlichen diagnostiziert wird, die an einer akuten Pankreatitis leiden. Bis zu 4 % der akuten Pankreatitiden werden auf eine Hypertriglyzeridämie zurückgeführt (*Fortson et al. 1995*). Eine schwere Hypertriglyzeridämie jeglicher Ätiologie kann eine Pankreatitis auslösen, auch wenn es sich in erster Linie um mit FCS assoziierte Hypertriglyzeridämien handelt. Ein Nüchtern-TG-Wert von > 11,29 mmol/L (> 1000 mg/dL) wird allgemein als Schwellenwert für das Auftreten einer akuten Pankreatitis angesehen (*Yadav et al. 2003*; *De La Torre et al. 2020*; *Scherer et al. 2014*).

Die Behandlung von Hypertriglyzeridämien ist komplex und hängt von der Ätiologie, den Begleiterkrankungen und dem Schweregrad ab. In einem ersten Schritt sind sekundäre Ursachen auszuschließen (s. **Tabelle 5**). Wie bei allen Dyslipidämien, die bei Jugendlichen auftreten, sind Änderungen des Lebensstils in den Bereichen Ernährung und körperliche Aktivität wesentlich (s. **Kapitel 4.1.2**). Die Behandlung von Risikofaktoren, z. B. die Gewichtsreduktion bei Jugendlichen mit Adipositas und die Aufrechterhaltung der Euglykämie bei Diabetikern, ist von wesentlicher Bedeutung.

Bei mäßiger Hypertriglyzeridämie kann ein Statin oder Fibrat (das allerdings nicht für Jugendliche unter 18 Jahren zugelassen ist) in Betracht gezogen werden (*Sunil et al. 2022*). Statine haben nur eine geringe TG-senkende Wirkung und sollten nicht als primäre Behandlungsform bei isolierter Hypertriglyzeridämie eingesetzt werden (*Hunninghake et al. 2004*; *Bakker-Arkema et al. 1996*). Liegen gleichzeitig erhöhte TG- und LDL-C-Werte vor (wie bei familiärer kombinierter Hyperlipidämie [FCHL]), ist das primäre Behandlungsziel die LDL-

C-Reduktion, um das Risiko einer vorzeitigen kardiovaskulären Erkrankung zu verringern. Liegt der LDL-C-Wert > 4,14 mmol/L (> 160 mg/dL), kann eine Behandlung mit einem Statin erwogen werden (*Baigent et al. 2010*; *Kavey 2015*), mit einem Behandlungsziel von LDL-C < 3.5 mmol/L (< 135 mg/dL) (s. Abschnitt „MFD mit persistierender erhöhter LDL-C mit oder ohne begleitende Hypertriglyzeridämie“). Ein sekundäres Behandlungsziel ist die Senkung des Nicht-HDL-C auf < 3,75 mmol/L (< 145 mg/dL). Erhöhtes Nicht-HDL-C (Nicht-HDL-C = TC - HDL-C) wurde bereits im Kindesalter als ein Surrogatmarker für das CVD-Risiko im Erwachsenenalter angesehen (*Juonala et al. 2020*).

Zum Einsatz von Fibraten bei FH wurde im Abschnitt 5.1.6. Stellung genommen. Wenn sehr hohe Triglyzeridwerte vorliegen (z.B. > 6,78 mmol/L [> 600 mg/dL]), kann der Einsatz von Fibraten (Gemfibrozil, Bezafibrat und Fenofibrat) erwogen werden (*de Ferranti et al. 2019*). Fibrate sind nicht für die Verwendung bei Kindern und Jugendlichen zugelassen, werden aber in bestimmten Fällen «off label» eingesetzt. Der off-Label-Gebrauch von Fibraten bedarf einer kritischen Abwägung von möglichem Nutzen und Risiken und erfordert das Einverständnis der Sorgeberechtigten und, je nach Alter, der Patienten mit schriftlicher Dokumentation in der Patientenakte. Studien bei Erwachsenen zeigen, dass Fibrate TG um bis zu 30-50% reduzieren (*Berglund et al. 2012*; *Abourbih et al. 2009*). Gemfibrozil ist nicht mit einem Statin zusammen einzusetzen, denn es hemmt den Abbau vieler Statine aufgrund einer Hemmung des CYP2C8, erhöht damit die Blutspiegel und steigert somit das Risiko myotoxischer Nebenwirkungen (*Shitara et al. 2004*; *Tornio et al. 2017*). Im Allgemeinen werden Fibrate gut vertragen; zu den seltenen Nebenwirkungen gehören Dyspepsie, Durchfall, ein Anstieg der Transaminasen, Cholezystolithiasis und tiefe Venenthrombosen. Daten für die Pädiatrie gibt es nur aus einem kleinen RCT und aus Fallserien, die eine Senkung der TG-Werte um bis zu 54 % berichten, wobei Daten zur langfristigen Sicherheit und zur Beeinflussung des kardiovaskulären Risikos nicht vorliegen (*Wheeler et al. 1985*; *Steinmetz et al. 1981*; *Becker et al. 1992*; *Smalley et al. 2008*).

5.4. Neue Moleküle zur Behandlung der Erhöhung von Lp(a)

Pelacarsen ist ein Antisense-Oligonukleotid, welches die Transkription von *LPA* reduziert. *LPA* kodiert für das Apolipoprotein (a), welches ein integraler Bestandteil des Lp(a) darstellt und vermindert so die Bildung des Lp(a) im Blut. In Phase-II Studien wurde Pelacarsen in Erwachsenen wöchentlich subkutan injiziert und führte zu einer Reduktion des Lp(a) um 80% (*Yeang et al. 2022*; *Karwatowska-Prokopczuk et al. 2023*). Die Behandlung von Erwachsenen mit erhöhtem Lp(a) wird aktuell evaluiert (NCT06813911). Zum Einsatz bei Kindern liegen keine Daten vor.

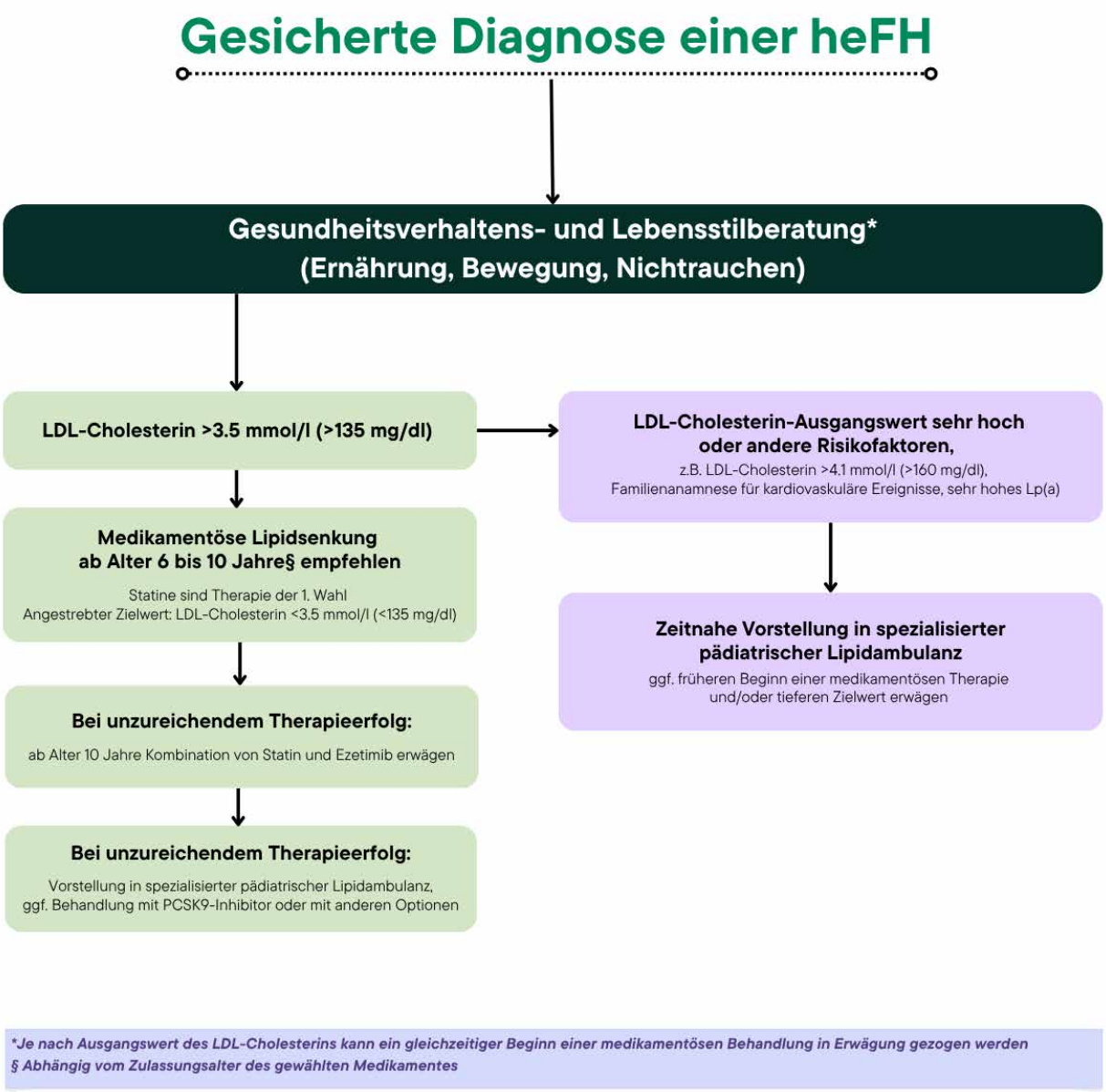


Abbildung 1: Behandlungsalgorithmus für HeFH mit gesicherter Diagnose

(basiert auf die Empfehlungen: 4.1.1, 4.2.2.1, 4.2.2.2, 5.1.1.1, 5.1.1.2, 5.1.2.1, 5.1.3.2, 5.1.4)

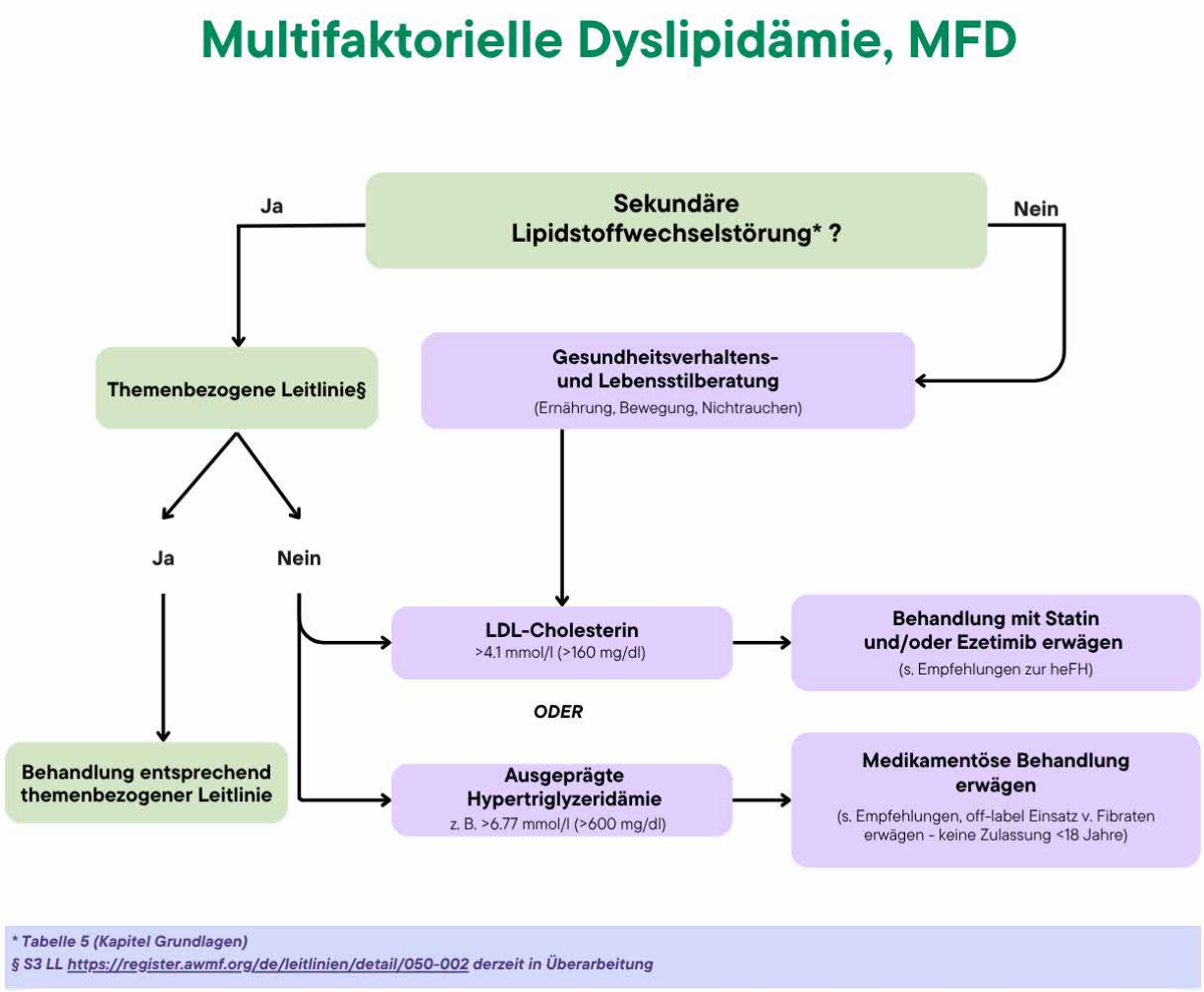


Abbildung 2: Behandlungsalgorithmus für multifaktorielle Dyslipidämie (MFD)

(basiert auf die Empfehlungen: 4.1.2, 4.2.2.1, 4.2.2.2, 5.2.1)

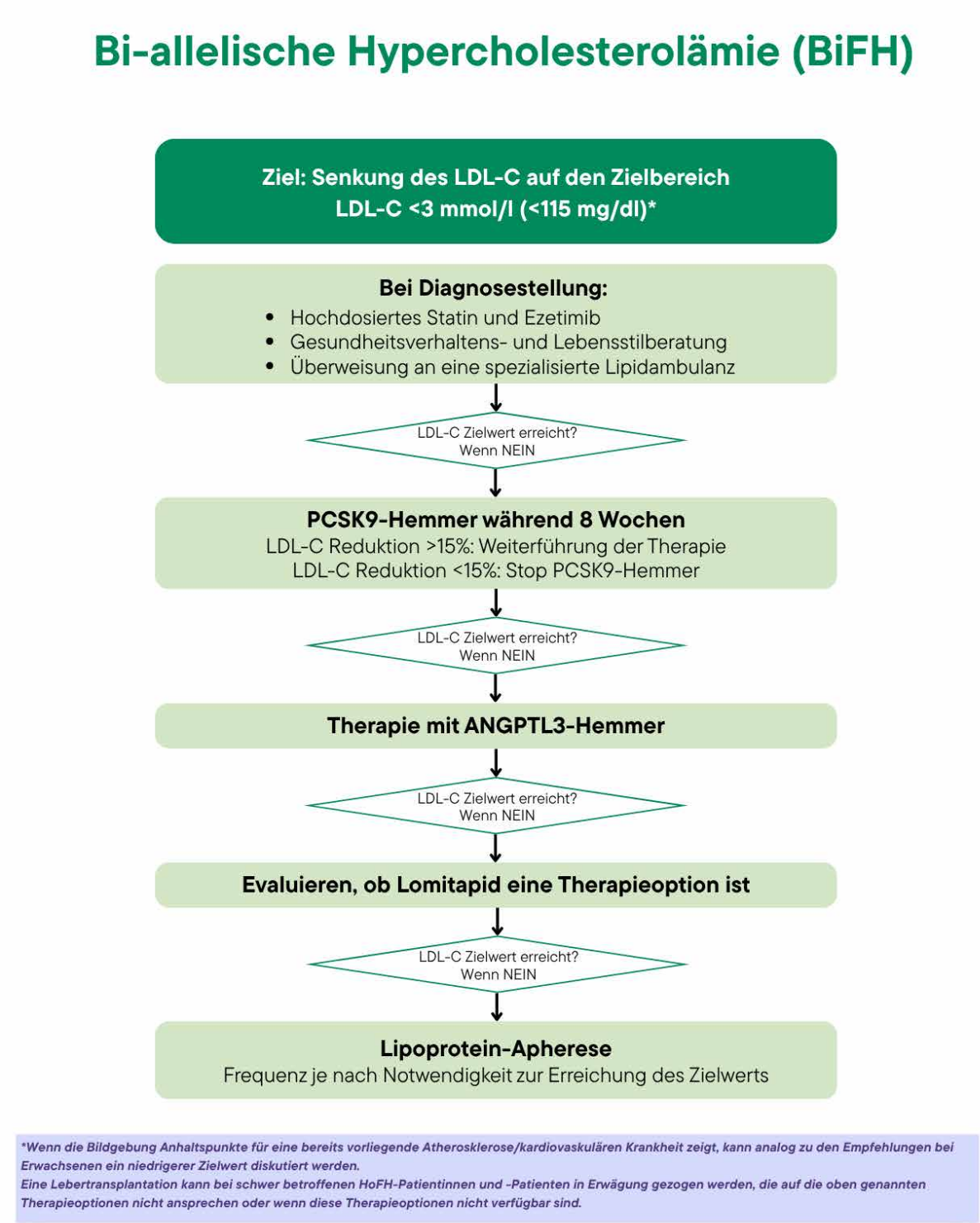


Abbildung 3: Behandlungsalgorithmus für Bi-allelische Hypercholesterinämie (BiFH) nach Cuchel et al. (*Cuchel et al. 2023*)

(basiert auf die Empfehlung 5.1.9)

III. Zusammensetzung der Leitliniengruppe

1. Leitlinienkoordination

Prof. Dr.med. Dr. h.c. mult. Berthold Koletzko (DGKJ, GfAS [vormals APS])

Dr. von Haunersches Kinderspital, LMU Klinikum München
Lindwurmstraße 4
80337 München
office.koletzko@med.lmu.de

Prof. Dr.med. Johannes Häberle (GfAS [vormals APS])

Universitäts-Kinderspital Zürich - Eleonorenstiftung
Lenggstrasse 30
8008 Zürich

Dr. Juliane Grünzner, München (DGFL)

Integriertes Sozialpädiatrisches Zentrum – iSPZ Hauner MUC
LMU Zentrum für Entwicklung und komplex chronisch kranke Kinder
im Dr. von Haunerschen Kinderspital, LMU Klinikum München
Lindwurmstraße 4
80337 München

2. Leitliniensekretariat

Leitliniensekretariat

Dr. Thu Giang Le Thi (Methodikerin)
Dr. Bernadeta Patro-Golab (Methodikerin, DGKJ)
Stiftung Kindergesundheit
c/o Dr. von Haunersches Kinderspital, LMU Universitätsklinikum München
Lindwurmstraße 4
80337 München

Organisatorische Unterstützung

Frau Melanie Hillenbrand
Frau Leonie Petzke
Dr. Gudrun Noleppa
Geschäftsstelle der Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin e.V (DGKJ)
Chausseestr. 128/129 | 10115 Berlin
Tel. +49 30 3087779-17 | Fax +49 30 3087779-99
office@dgkj.de

3. Beteiligte Fachgesellschaften und Organisationen

3.1 Mitglieder der Leitliniengruppe 2015 und 2025

Die Mandatstragenden, die an der Ersterstellung der Leitlinie 2015 sowie an der Aktualisierung 2025 beteiligt waren, werden in der folgenden Tabelle aufgeführt.

Tabelle 10: Mitglieder der Leitliniengruppe

Mandatstragende	Fachgesellschaft/ Organisation	Zeitraum
Prof. Dr. med. Berthold Koletzko	DGKJ	Ersterstellung 2015, Aktualisierung 2025
Prof. Dr. Joachim Kreuder	DGKJ	Aktualisierung 2025
Dr. Bernadeta Patro-Golab	DGKJ	Aktualisierung 2025
Prof. Dr. Johannes Häberle	GfAS, vormals APS	Aktualisierung 2025
Prof. Dr. Clemens Kamrath	GfAS, vormals APS	Aktualisierung 2025
Dr. Marianne Becker	GfAS, vormals APS	Aktualisierung 2025
Dr. Juliane Grünzner	DGFL	Aktualisierung 2025
Dr. Anja Vogt	DGFL	Aktualisierung 2025
Dr. Georg Leipold	DGPK	Aktualisierung 2025
Prof. Dr. Renate Oberhoffer-Fritz	DGPK	Ersterstellung 2015, Aktualisierung 2025
Dr. Christian Schlein	GfH	Aktualisierung 2025
Prof. Dr. Hans-Joachim Mentzel	GPR	Aktualisierung 2025
Prof. Dr. Ulrich Laufs	DGK	Aktualisierung 2025
Prof. Dr. Heribert Schunkert	DGK	Aktualisierung 2025
PD Dr. Frank Jochum	DGEM	Aktualisierung 2025
Prof. Dr. Olga Kordonouri	DGKED	Aktualisierung 2025
Prof. Dr. Susanne Bechtold-Dalla Pozza	DGKED	Aktualisierung 2025
Dr. Stefan Arens	GPGE	Aktualisierung 2025
Dr. Georg Leipold	BVKJ	Aktualisierung 2025
Dr. Burkhard Voigt	BVKJ	Aktualisierung 2025
Prof. Dr. Stefan Lorkowski	DGE	Aktualisierung 2025
Prof. Dr. Sarah Egert	DGE	Aktualisierung 2025
Dr. Katharina Dokoupil	APD	Ersterstellung 2015, Aktualisierung 2025
Frau Karin Oster	APD	Aktualisierung 2025
Frau Judith Kalus	APD	Aktualisierung 2025
Prof. Dr. Ruth Birner-Grünberger	DGF	Aktualisierung 2025
Prof. Dr. Susanne Greber-Platzer	ÖGKJ	Aktualisierung 2025
Prof. Dr. Daniel Weghuber	ÖGKJ	Aktualisierung 2025
PD Dr. med. Diana Ballhausen	SGP	Aktualisierung 2025
Dr. Uwe Popert	DEGAM	Aktualisierung 2025
Dr. Thomas Maibaum	DEGAM	Aktualisierung 2025
Prof. Dr. Christine Joisten	DGSP	Aktualisierung 2025
Prof. Dr. Bernd Wolfarth	DGSP	Aktualisierung 2025
Frau Kerstin Dietz	Cholo Co e.V.	Aktualisierung 2025

Mandatstragende	Fachgesellschaft/ Organisation	Zeitraum
Frau Anna Andrea Böhm	FHchol Austria	Aktualisierung 2025
Prof. Stephan Buderus	GPGE	Ersterstellung 2015
Dr. Michael Chourdakis	GfAS, vormals APS	Ersterstellung 2015
Prof. Otfried Schwab	DGFL	Ersterstellung 2015
Frau Michaela Wolf	Cholo Co e.V.	Ersterstellung 2015
Prof. Klaus-Peter Zimmer	DGKJ Ernährungs-kommission	Ersterstellung 2015

3.2 Beteiligte Fachgesellschaften und Organisationen an der LL-Entwicklung und -Aktualisierung 2025

An der Entwicklung der Leitlinie waren 20 Fachgesellschaften beteiligt.

1. Deutschen Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin e.V. (DGKJ) (federführend)
2. Gesellschaft für Angeborene Stoffwechselstörungen e.V. (GfAS, vormals APS) (mit-federführend)
3. Deutsche Gesellschaft für Lipidologie e. V. (DGFL) - Lipid-Liga (mit-federführend)
4. Arbeitsgemeinschaft Pädiatrische Diätetik (APD)
5. Berufsverband der Kinder- und Jugendärzt*innen e.V. (BVKJ)
6. Deutschen Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin (DEGAM)
7. Deutschen Gesellschaft für Ernährung (DGE)
8. Deutschen Gesellschaft für Ernährungsmedizin (DGEM)
9. Deutschen Gesellschaft für Fettwissenschaft (DGF)
10. Deutschen Gesellschaft für Kardiologie - Herz- und Kreislaufforschung (DGK)
11. Deutschen Gesellschaft für Kinderendokrinologie und -diabetologie e.V. (DGKED/DGPAED)
12. Deutschen Gesellschaft für Pädiatrische Kardiologie und Angeborene Herzfehler (DGPK)
13. Deutschen Gesellschaft für Sportmedizin und Prävention e.V. (DGSP)
14. Deutschen Gesellschaft für Humangenetik e.V. (GfH)
15. Gesellschaft für Pädiatrische Gastroenterologie und Ernährung (GPGE)
16. Gesellschaft für Pädiatrische Radiologie (GPR)
17. Österreichischen Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin (ÖGKJ)
18. Schweizerischen Gesellschaft für Pädiatrie (SGP)
19. Patientenvertretung: Organisation von und für Patientinnen und Patienten mit (schweren) Fettstoffwechselstörungen Cholesterin und Co e.V. (CholCo e.V.)
20. Patientenvertretung: Patientenorganisation für Patienten mit Familiärer Hypercholesterinanämie oder anderen schweren genetischen Fettstoffwechselstörungen (FHchol Austria)

Begründung

Die Aufnahme der oben genannten 20 Fachgesellschaften und Organisationen in die Leitliniengruppe basiert auf ihrer Expertise und ihrem Beitrag zum Themengebiet der

Leitlinien in ihren jeweiligen Fachbereichen. Dies schließt nicht nur die Pädiatrie, sondern auch die Erwachsenenmedizin ein. Durch ihre Beteiligung soll gewährleistet werden, dass die behandelten Themen in der Leitlinie aus verschiedenen Perspektiven betrachtet werden.

Die DEGAM trägt Perspektiven der Allgemein- und Familienmedizin für die Implementierung der Leitlinie in der primären Gesundheitsversorgung bei. Ihre Beteiligung in der Leitlinienentwicklung gewährleistet, dass die Leitlinie praxisorientiert ist und auch von Hausärzten umgesetzt werden kann, die besonders auch in Regionen mit begrenztem Zugang zu PädiaterInnen Kinder versorgen.

Darüber hinaus kann die Leitlinie durch die Beteiligung der Österreichischen Gesellschaft für Kinder- und Jugendheilkunde und der Schweizerischen Gesellschaft für Pädiatrie (SGP) im gesamten deutschsprachigen Raum genutzt werden.

Es ist elementar wichtig, eine Patientenvertretung einzubeziehen. FHchol Austria und CholCo e.V. wurden aufgenommen, um die Beteiligung von Patientenorganisationen an der Entwicklung der Leitlinie zu verankern.

Weitere angefragte Fachgesellschaften und Organisationen

Die Deutsche Gesellschaft für Sozialpädiatrie und Jugendmedizin e. V. (DGSPJ) wurde zur Beteiligung an der Leitlinienentwicklung eingeladen. Die DGSPJ konnte aufgrund von Kapazitätsmangel keine Mandatstragenden nominieren und hat daher ihre vorher zugesagte Mitarbeit an der Leitlinie zurückgezogen.

Mandatstragende und ihre Stellvertretenden

Für die Aktualisierung und Überarbeitung der Leitlinien wurden von ihren Fachgesellschaften bei der DGKJ die im Folgenden genannten Mandatsträgerinnen und Mandatsträger sowie deren Stellvertretungen nominiert (Tabelle 2).

Prof. Dr. med. Werner wurde als Mandatsträger der DGF nominiert, ist jedoch aufgrund von Kapazitätsmangel aus der Mitwirkung an den Leitlinien ausgetreten.

Dr. Silja Robling wurde als Mandatsträgerin der GfH nominiert, war aus privaten Gründen jedoch über den gesamten Zeitraum an der Leitlinienentwicklung nicht beteiligt. An Ihrer Stelle hat Dr. Christian Schlein die GfH während der gesamten Dauer der Leitlinienentwicklung vertreten.

Tabelle 11: Mandatstragende und ihre Stellvertretenden der beteiligten Fachgesellschaften und Organisationen - Aktualisierung 2025

Mandatstragende	Stellvertretende	Fachgesellschaft/ Organisation
Prof. Dr. Berthold Koletzko Prof. Dr. Joachim Kreuder	Dr. Bernadeta Patro-Golab	DGKJ (federführend)
Dr. Juliane Grünzner	Dr. Anja Vogt	DGFL (mit-federführend)
Prof. Dr. Johannes Häberle	Prof. Dr. Clemens Kamrath Dr. Marianne Becker	GfAS, vormals APS (mit-federführend)

Mandatstragende	Stellvertretende	Fachgesellschaft/ Organisation
Dr. Georg Leipold	Prof. Dr. Renate Oberhoffer-Fritz	DGPK
Dr. Silja Robling (nicht beteiligt)	Dr. Christian Schlein	GfH
Prof. Dr. Hans-Joachim Mentzel	Dr. Barbara Greiner	GPR
Prof. Dr. Heribert Schunkert	Prof. Dr. Ulrich Laufs	DGK
PD Dr. Frank Jochum	-	DGEM
Prof. Dr. Olga Kordonouri	Prof. Dr. Susanne Bechtold-Dalla Pozza	DGKED
Dr. Stefan Arens	-	GPGE
Dr. Georg Leipold	Dr. Burkhard Voigt	BVKJ
Prof. Dr. Stefan Lorkowski	Prof. Dr. Sarah Egert	DGE
Dr. Katharina Dokoupil *(bis Juli 2025)* Frau Judith Kalus *(ab August 2025)*	Frau Karin Oster *(ab August 2025)*	APD
Prof. Dr. Ruth Birner-Grünberger	-	DGF
Prof. Dr. Susanne Greber-Platzer	Prof. Dr. Daniel Weghuber	ÖGKJ
PD Dr. Diana Ballhausen	-	SGP
Dr. Uwe Popert	Dr. Thomas Maibaum	DEGAM
Prof. Dr. Christine Joisten	Prof. Dr. Bernd Wolfarth	DGSP
Frau Kerstin Dietz	-	Cholo Co e.V.
Frau Anna Andrea Böhm	-	FHchol Austria

Die Entwicklung der Empfehlungen erfolgt in der Arbeitsgruppe jeweiligen Themenkomplexen.

Themenbezogene Arbeitsgruppen

Die Themenkomplexe und die Arbeitsgruppen zur Entwicklung der Leitlinienempfehlungen (**Tabelle 12**) wurden durch die Leitlinienkoordination vorgeschlagen, welche in der Auftaktsitzung am 20.02.2024 mit den Experten und Expertinnen abgestimmt wurden. Die Expertinnen und Experten erklärten sich freiwillig zur Mitarbeit und Mitwirkung in den jeweiligen Arbeitsgruppen bereit.

Tabelle 12: Themenbezogene Arbeitsgruppen

Themenkomplexe	Zuständigkeit
AG 1: Grundlagen des Lipoproteinstoffwechsels	**Dr. Juliane Grünzner (DGFL) (AG Leiterin)** Prof. Dr. Susanne Bechtold-Dalla Pozza (DGKED) Prof. Dr. Johannes Häberle (GfAS, vormals APS) Prof. Dr. Clemens Kamrath (GfAS, vormals APS) Prof. Dr. Berthold Koletzko (DGKJ, GfAS [vormals APS])

Themenkomplexe	Zuständigkeit
	Dr. Christian Schlein (GfH) Prof. Dr. Susanne Greber-Platzer (ÖGKJ)
AG 2: Screening	**Prof. Dr. Berthold Koletzko (DGKJ, GfAS [vormals APS]) (AG Leiter)** Prof. Dr. Olga Kordonouri (DGKED/DGPAED) (AG-Ko-Leiterin) Dr. Stefan Arens (GPGE) Dr. Marianne Becker (APS) Prof. Dr. Susanne Greber-Platzer (ÖGKJ) Dr. Georg Leipold (BVKJ) Dr. Thomas Maibaum (DEGAM) Dr. Bernadeta Patro-Golab (DGKJ) Dr. Uwe Popert (DEGAM) Dr. Christian Schlein (GfH) Prof. Dr. Heribert Schunkert (DGK) Dr. Burkhard Voigt (BVKJ)
AG 3: Diagnostik	**Prof. Dr. Johannes Häberle (GfAS [vormals APS]) (AG-Leiter)** Prof. Dr. Dr. Berthold Koletzko (DGKJ, GfAS [vormals APS]) Dr. Christian Schlein (GfH) Prof. Dr. Hans-Joachim Mentzel (GPR) Prof. Dr. Renate Oberhoffer-Fritz (DGPK) Prof. Dr. Susanne Bechtold-Dalla Pozza (DGKED/DGPAED) Prof. Dr. Joachim Kreuder (DGKJ) Dr. Barbara Greiner (GPR) Dr. Burkhard Voigt (BVKJ)
AG 4: Nicht-medikamentöse Maßnahmen	**Dr. Bernadeta Patro-Golab (DGKJ) (AG Leiterin)** Dr. Katharina Dokoupil (APD) Prof. Dr. Sarah Egert (DGE) Prof. Dr. Stefan Lorkowski (DGE) PD Dr. Frank Jochum (DGEM) Prof. Dr. Daniel Weghuber (ÖGKJ) Prof. Dr. Christine Joisten (DGSP)
AG 5: Medikamentöse Maßnahmen	**PD Dr. med. Diana Ballhausen (Pädiatrie Schweiz, GfAS [vormals APS]) (AG-Leiterin)** Dr. Stefan Arens (GPGE) Dr. Marianne Becker (APS) Prof. Dr. Susanne Greber-Platzer (ÖGKJ) Prof. Dr. Dr. Berthold Koletzko (DGKJ, GfAS [vormals APS]) Dr. Uwe Popert (DEGAM) Dr. Christian Schlein (GfH) Dr. Burkhard Voigt (BVKJ)

4. Patientenbeteiligung

Die Leitlinie im Jahr 2025 wurde unter direkter Beteiligung von Patientenvertretungen erstellt. An der Aktualisierung 2025 der Leitlinie fungiert Frau Kerstin Dietz aus München als Vertreterin der Patientenorganisation für Patienten mit Familiärer Hypercholesterinämie oder anderen schweren genetischen Fettstoffwechselstörungen (CholCo e.V.). Frau Anna Andrea Böhm vertritt die Patientenorganisation für Patienten mit Familiärer Hypercholesterinämie oder verwandten genetisch bedingten Stoffwechselstörungen (FHchol Austria) in der Leitlinienentwicklung 2025.

Die Patientenvertreterinnen, Frau Kerstin Dietz (CholCo e.V.) und Frau Anna Andrea Böhm (FHchol Austria), haben an allen Konsensuskonferenzen stimmberechtigt teilgenommen. Ihre Patientenperspektive, -Werte und -Präferenzen wurden in den Konsensuskonferenzen ausdrücklich gefragt und berücksichtigt. Beispielsweise betonten die Patientenvertreterinnen die Notwendigkeit positiver Formulierungen und klarer Zielwerte zur besseren Nachvollziehbarkeit und Unterstützung der Familien. Seitens der Patientenvertretung wurde auch eine differenzierte und klare Darstellung von Lebensstilfaktoren (Ernährung, Bewegung) gefordert, anstatt sie unter Sammelbegriffen zusammenzufassen, da sie als praxisnah und hilfreich erachtet wurden. Diese Anregungen wurden in der Formulierung der Empfehlungen berücksichtigt.

5. Methodische Begleitung

Methodische und organisatorische Tätigkeiten

Die Organisation der Auftaktsitzungen, Arbeitsgruppensitzungen und Konsensuskonferenzen, die Erstellung der Evidenzberichte (einschließlich Literaturrecherche und -bewertung) sowie die Erstellung der Leitlinienberichte zur Leitlinienentwicklung und -aktualisierung 2025 wurden durch das wissenschaftliche Team der Stiftung Kindergesundheit in München (Dr. Thu Giang Le Thi, Dr. Bernadeta Patro-Golab, Dr. Delphina Gomes, Frau Milena Geist, Dr. Anna Litwin, Frau Yuliia Novosad, Prof. Dr. Dr. Berthold Koletzko) im Auftrag der DGKJ durchgeführt.

Organisatorische Unterstützung

Die organisatorische Umsetzung der Leitlinienentwicklung und -aktualisierung 2025 wurde durch die Geschäftsstelle der DGKJ (Dr. Gudrun Noleppa, Frau Melanie Hillenbrand, Frau Leonie Petzke und Kolleginnen) unterstützt.

Die Beratung zur Bewertung der Interessenkonflikte der beteiligten Mandatstragenden erfolgte durch Prof. Dr. Bernd Roth (Mitglied des Beirats der DGKJ) und Prof. Tim Niehues (Sprecher der DGKJ AG Interessenskonflikte und Vorsitzender der Leitlinienkommission).

AWMF-Leitlinienberatung

Bei der Leitlinienentwicklung und -Aktualisierung 2025 wurde die Leitlinie durch Dr. Monika Nothacker (AWMF) methodisch begleitet und beraten. Dr. Monika Nothacker (AWMF) übernahm auch die Funktion der unabhängigen und neutralen Moderatorin in allen Konsensuskonferenzen des Leitlinienprozesses.

Anhang

Versionsnummer:	2.1.
Erstveröffentlichung:	YYYY/MM/DD
Überarbeitung von:	YYYY/MM/DD
Nächste Überprüfung geplant:	YYYY/MM/DD

Die AWMF erfasst und publiziert die Leitlinien der Fachgesellschaften mit größtmöglicher Sorgfalt - dennoch kann die AWMF für die Richtigkeit des Inhalts keine Verantwortung übernehmen. **Insbesondere bei Dosierungsangaben sind stets die Angaben der Hersteller zu beachten!**

Autorisiert für elektronische Publikation: AWMF online

Literaturverzeichnis

Abourbih, S., et al. 2009. 'Effect of fibrates on lipid profiles and cardiovascular outcomes: a systematic review', *Am J Med*, 122: 962.e1-8.

Ademi, Z., et al. 2023. 'Cost-effectiveness and Return on Investment of a Nationwide Case-Finding Program for Familial Hypercholesterolemia in Children in the Netherlands', *JAMA Pediatr*, 177: 625-32.

Ademi, Z., et al. 2014. 'Cascade screening based on genetic testing is cost-effective: evidence for the implementation of models of care for familial hypercholesterolemia', *J Clin Lipidol*, 8: 390-400.

Al-Shaikh, A. M., et al. 2002. 'Impact of the characteristics of patients and their clinical management on outcomes in children with homozygous familial hypercholesterolemia', *Cardiol Young*, 12: 105-12.

American Academy of Pediatrics Steering Committee on Quality, Improvement, et al. 2004. 'Classifying recommendations for clinical practice guidelines', *Pediatrics*, 114: 874-7.

Amundsen, A. L., et al. 2002. 'Plant sterol ester-enriched spread lowers plasma total and LDL cholesterol in children with familial hypercholesterolemia', *Am J Clin Nutr*, 76: 338-44.

Anagnostis, P., et al. 2020. 'Efficacy and safety of statin use in children and adolescents with familial hypercholesterolaemia: a systematic review and meta-analysis of randomized-controlled trials', *Endocrine*, 69: 249-61.

Andermann, A., et al. 2008. 'Revisiting Wilson and Jungner in the genomic age: a review of screening criteria over the past 40 years', *Bull World Health Organ*, 86: 317-9.

Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). 2022. 'S3-Leitlinie Diagnostik und Therapie von Hyperlipidämien bei Kindern und Jugendlichen, angemeldetes Leitlinienvorhaben [online]'. *https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/027-068*.

Assmann, G., et al. 2005. 'Implications of emerging risk factors for therapeutic intervention', *Nutr Metab Cardiovasc Dis*, 15: 373-81.

Austin, M. A., et al. 2004. 'Genetic causes of monogenic heterozygous familial hypercholesterolemia: a HuGE prevalence review', *Am J Epidemiol*, 160: 407-20.

Avis, H. J., et al. 2010. 'Efficacy and safety of rosuvastatin therapy for children with familial hypercholesterolemia', *J Am Coll Cardiol*, 55: 1121-6.

AWMF, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften eV. 2023. 'AWMF-Regelwerk Leitlinien', Accessed 23.11.2024. *https://www.awmf.org/regelwerk/*.

Baigent, C., et al. 2010. 'Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials', *Lancet*, 376: 1670-81.

Bakker-Arkema, R. G., et al. 1996. 'Efficacy and safety of a new HMG-CoA reductase inhibitor, atorvastatin, in patients with hypertriglyceridemia', *Jama*, 275: 128-33.

Barry, M. J., et al. 2023. 'Screening for Lipid Disorders in Children and Adolescents: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement', *Jama*, 330: 253-60.

Becker, M., et al. 1992. 'Long-term treatment of severe familial hypercholesterolemia in children: effect of sitosterol and bezafibrate', *Pediatrics*, 89: 138-42.

Becker, M., et al. 1993. 'Treatment of severe familial hypercholesterolemia in childhood with sitosterol and sitostanol', *J Pediatr*, 122: 292-6.

Beheshti, S. O., et al. 2020. 'Worldwide Prevalence of Familial Hypercholesterolemia: Meta-Analyses of 11 Million Subjects', *J Am Coll Cardiol*, 75: 2553-66.

Bell, D. A., et al. 2015. 'Effectiveness of genetic cascade screening for familial hypercholesterolaemia using a centrally co-ordinated clinical service: an Australian experience', *Atherosclerosis*, 239: 93-100.

Bell, L. M., et al. 2011. 'High incidence of obesity co-morbidities in young children: a cross-sectional study', *J Paediatr Child Health*, 47: 911-7.

Bellows, B. K., et al. 2025. 'Familial Hypercholesterolemia Screening in Childhood and Early Adulthood: A Cost-Effectiveness Study', *Jama*.

Bennett, D. A., et al. 2023. 'MTHFR and risk of stroke and heart disease in a low-folate population: a prospective study of 156 000 Chinese adults', *Int J Epidemiol*, 52: 1862-69.

Berberich, A. J., et al. 2022. 'A Modern Approach to Dyslipidemia', *Endocr Rev*, 43: 611-53.

Berge, K. E. 2003. 'Sitosterolemia: a gateway to new knowledge about cholesterol metabolism', *Ann Med*, 35: 502-11.

Berglund, L., et al. 2012. 'Evaluation and treatment of hypertriglyceridemia: an Endocrine Society clinical practice guideline', *J Clin Endocrinol Metab*, 97: 2969-89.

Besekar, Smruti M., et al. 2023. 'A Systematic Review of the Randomized Controlled Trials of Gemcabene and Its Therapeutic Uses', *Cureus*, 15: e36811.

Bhatnagar, D., et al. 2000. 'Outcome of case finding among relatives of patients with known heterozygous familial hypercholesterolaemia', *Bmj*, 321: 1497-500.

Boushey, C. J., et al. 1995. 'A quantitative assessment of plasma homocysteine as a risk factor for vascular disease. Probable benefits of increasing folic acid intakes', *Jama*, 274: 1049-57.

Bowman, F. L., et al. 2019. 'Identifying Perceptions and Preferences of the General Public Concerning Universal Screening of Children for Familial Hypercholesterolaemia', *Public Health Genomics*, 22: 25-35.

Braamskamp, M. J., et al. 2015. 'Long-term statin treatment in children with familial hypercholesterolemia: more insight into tolerability and adherence', *Paediatric Drugs*, 17: 159-66.

Braamskamp, M. J., et al. 2015. 'Efficacy and Safety of Pitavastatin in Children and Adolescents at High Future Cardiovascular Risk', *J Pediatr*, 167: 338-43.e5.

Braamskamp, M. J., et al. 2012. 'Drug therapy of hypercholesterolaemia in children and adolescents', *Drugs*, 72: 759-72.

Braamskamp, Marjet J. A. M., et al. 2015. 'Early initiation of statin treatment in children with familial hypercholesterolaemia', *Current Opinion in Lipidology*, 26.

Brunham, L. R., et al. 2018. 'Canadian Cardiovascular Society Position Statement on Familial Hypercholesterolemia: Update 2018', *Can J Cardiol*, 34: 1553-63.

Brunton, L., et al. 2005. *The Pharmacological Basis of Therapeutics* (Goodman & Gilman's: New York).

Bull, F. C., et al. 2020. 'World Health Organization 2020 guidelines on physical activity and sedentary behaviour', *Br J Sports Med*, 54: 1451-62.

Cao, X., et al. 2025. 'Dysregulated homocysteine metabolism and cardiovascular disease and clinical treatments', *Mol Cell Biochem*.

Carrard, J., et al. 2022. 'The Metabolic Signature of Cardiorespiratory Fitness: A Systematic Review', *Sports Med*, 52: 527-46.

Carson, J. A. 2003. 'Nutrition therapy for dyslipidemia', *Curr Diab Rep*, 3: 397-403.

Carson, J. A. S., et al. 2020. 'Dietary Cholesterol and Cardiovascular Risk: A Science Advisory From the American Heart Association', *Circulation*, 141: e39-e53.

Centers for Disease Control and Prevention (CDC). 2014. 'Tier 1 Genomics Applications and their Importance to Public Health', Accessed 20.02.2026. https://archive.cdc.gov/#/details?url=https://www.cdc.gov/genomics/implementation/toolkit/tier1.htm.

Chapman, M. J., et al. 2011. 'Triglyceride-rich lipoproteins and high-density lipoprotein cholesterol in patients at high risk of cardiovascular disease: evidence and guidance for management', *Eur Heart J*, 32: 1345-61.

Chen, C. X., et al. 2015. 'Cost-effectiveness analysis of alternative screening and treatment strategies for heterozygous familial hypercholesterolemia in the United States', *Int J Cardiol*, 181: 417-24.

Civeira, Fernando, et al. 2022. 'A mechanism-based operational definition and classification of hypercholesterolemia', *Journal of Clinical Lipidology*, 16: 813-21.

Clarke, W. R., et al. 1978. 'Tracking of blood lipids and blood pressures in school age children: the Muscatine study', *Circulation*, 58: 626-34.

Clauss, S. B., et al. 2005. 'Efficacy and safety of lovastatin therapy in adolescent girls with heterozygous familial hypercholesterolemia', *Pediatrics*, 116: 682-8.

Clauss, S. B., et al. 2002. 'Long-term safety and efficacy of low-fat diets in children and adolescents', *Minerva Pediatr*, 54: 305-13.

Cohen, J. C., et al. 2006. 'Sequence variations in PCSK9, low LDL, and protection against coronary heart disease', *N Engl J Med*, 354: 1264-72.

Couture, P., et al. 1998. 'Association of specific LDL receptor gene mutations with differential plasma lipoprotein response to simvastatin in young French Canadians with heterozygous familial hypercholesterolemia', *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 18: 1007-12.

Crosby, J., et al. 2014. 'Loss-of-function mutations in APOC3, triglycerides, and coronary disease', *N Engl J Med*, 371: 22-31.

Cuchel, M., et al. 2023. '2023 Update on European Atherosclerosis Society Consensus Statement on Homozygous Familial Hypercholesterolaemia: new treatments and clinical guidance', *Eur Heart J*, 44: 2277-91.

Cugnetto, M. L., et al. 2008. 'Lifestyle factors, body mass index, and lipid profile in adolescents', *J Pediatr Psychol*, 33: 761-71.

Dalla Pozza, R., et al. 2015. 'Intima media thickness measurement in children: A statement from the Association for European Paediatric Cardiology (AEPC) Working Group on Cardiovascular Prevention endorsed by the Association for European Paediatric Cardiology', *Atherosclerosis*, 238: 380-7.

Damgaard, D., et al. 2005. 'The relationship of molecular genetic to clinical diagnosis of familial hypercholesterolemia in a Danish population', *Atherosclerosis*, 180: 155-60.

Daniels, S. R., et al. 2008. 'Lipid screening and cardiovascular health in childhood', *Pediatrics*, 122: 198-208.

Davey Smith, G., et al. 2005. 'Genetic epidemiology and public health: hope, hype, and future prospects', *Lancet*, 366: 1484-98.

Davies, H. 1990. 'Atherogenesis and the coronary arteries of childhood', *Int J Cardiol*, 28: 283-91.

de Boer, L. M., et al. 2022. 'Lipoprotein(a) levels from childhood to adulthood: Data in nearly 3,000 children who visited a pediatric lipid clinic', *Atherosclerosis*, 349: 227-32.

de Boer, L. M., et al. 2024. 'Lipoprotein(a) levels and carotid intima-media thickness in children: A 20-year follow-up study', *J Clin Lipidol*, 18: e290-e94.

de Boer, L. M., et al. 2023. 'Lipoprotein(a) and carotid intima-media thickness in children with familial hypercholesterolaemia in the Netherlands: a 20-year follow-up study', *The lancet. Diabetes & endocrinology*, 11: 667-74.

de Ferranti, S. D., et al. 2019. 'Cardiovascular Risk Reduction in High-Risk Pediatric Patients: A Scientific Statement From the American Heart Association', *Circulation*, 139: e603-e34.

de Jongh, S., et al. 2002. 'Early statin therapy restores endothelial function in children with familial hypercholesterolemia', *J Am Coll Cardiol*, 40: 2117-21.

de Jongh, S., et al. 2002. 'Efficacy and safety of statin therapy in children with familial hypercholesterolemia: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial with simvastatin', *Circulation*, 106: 2231-7.

de Jongh, S., et al. 2003. 'Plant sterols lower LDL cholesterol without improving endothelial function in prepubertal children with familial hypercholesterolaemia', *J Inherit Metab Dis*, 26: 343-51.

De La Torre, A., et al. 2020. 'A Clinical Approach to Aggressive Treatment of Children with Severe Hypertriglyceridemia'.

de Lima, T. R., et al. 2022. 'Muscular Fitness and Cardiometabolic Variables in Children and Adolescents: A Systematic Review', *Sports Med*, 52: 1555-75.

DEGAM, Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin e V. 2024. 'S3-Leitlinie Hausärztliche Risikoberatung zur kadiovaskulären Prävention (Version 2.2)'.

Del Bo, C., et al. 2019. 'Eight-week hempseed oil intervention improves the fatty acid composition of erythrocyte phospholipids and the omega-3 index, but does not affect the lipid profile in children and adolescents with primary hyperlipidemia', *Food Res Int*, 119: 469-76.

Deng, Y., et al. 2024. 'Effect of high-intensity interval training on cardiorespiratory in children and adolescents with overweight or obesity: a meta-analysis of randomized controlled trials', *Front Public Health*, 12: 1269508.

Dennison, B. A., et al. 1993. 'Randomized, double-blind, placebo-controlled, two-period crossover clinical trial of psyllium fiber in children with hypercholesterolemia', *J Pediatr*, 123: 24-9.

Deon, V., et al. 2018. 'Effect of hazelnut on serum lipid profile and fatty acid composition of erythrocyte phospholipids in children and adolescents with primary hyperlipidemia: A randomized controlled trial', *Clin Nutr*, 37: 1193-201.

Deutsche Adipositas-Gesellschaft e.V. (DAG), et al. 2019. '050-002 S3-Leitlinie Therapie und Prävention der Adipositas im Kindes- und Jugendalter', *Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V. (AWMF),*.

Deutsche Ärzteblatt. 2014. 'Niacin: Publikation der HPS2-Thrive-Studie beziffert Toxizität', Accessed 06.03.2025. *https://www.aerzteblatt.de/news/niacin-publikation-der-hps2-thrive-studie-beziffert-toxizitaet-1288542d-bb90-4675-b7e3-de576eeb5e13*.

Deutsche Gesellschaft für Ernährung e. V. (DGE). 2015. 'Fettzufuhr und Prävention ausgewählter ernährungsmitbedingter Krankheiten '.

Deutsche Gesellschaft für Ernährung e.V. (DGE). 2025. 'Gut essen und trinken – die DGE-Empfehlungen', Accessed 20.02.2026. *https://www.dge.de/gesunde-ernaehrung/gut-essen-und-trinken/dge-empfehlungen/#c6782*.

Deutsche Gesellschaft für Ernährung e.V. (DGE), et al. 2025. *Referenzwerte für die Nährstoffzufuhr*.

Deutschen Gesellschaft für Ernährung e. V. (DGE). 2015a. 'Ausgewählte Fragen und Antworten zur 2. Version der DGE-Leitlinie „Fettzufuhr und Prävention ausgewählter ernährungsmitbedingter Krankheiten“ '. *https://www.dge.de/gesunde-ernaehrung/faq/fettleitline/#c3312*.

Deutschen Gesellschaft für Ernährung e. V. (DGE). 2015b. 'Fettzufuhr und Prävention ausgewählter ernährungsmitbedingter Krankheiten '.

deVeber, G., et al. 2019. 'Recurrent stroke: the role of thrombophilia in a large international pediatric stroke population', *Haematologica*, 104: 1676-81.

Dhuper, S., et al. 2009. 'Association of lipid abnormalities with measures and severity of adiposity and insulin resistance among overweight children and adolescents', *J Clin Hypertens (Greenwich)*, 11: 594-600.

Dombalis, S., et al. 2021. 'The Effect of Statins in Children and Adolescents With Familial Hypercholesterolemia: A Systematic Review', *J Pediatr Health Care*, 35: 292-303.

Dong, S., et al. 2024. 'The effect of omega-3 Polyunsaturated Fatty Acid (PUFA) prescription preparations on the prevention of clinical cardiovascular disease: a meta-analysis of RCTs', *Nutr J*, 23: 157.

Dortschy, Reinhard, et al. 2009. "Bevölkerungsbezogene Verteilungswerte ausgewählter Laborparameter aus der Studie zur Gesundheit von Kindern und Jugendlichen in Deutschland (KiGGS)." In, 135. Robert Koch-Institut.

Drakopoulou, M., et al. 2013. 'Novel pharmacotherapies of familial hyperlipidemia', *Pharmacol Ther*, 139: 301-12.

Dron, J. S., et al. 2020. 'Genetics of Hypertriglyceridemia', *Front Endocrinol (Lausanne)*, 11: 455.

EFSA Dietetic Products, Nutrition, et al. 2014. 'Scientific Opinion on health benefits of seafood (fish and shellfish) consumption in relation to health risks associated with exposure to methylmercury', *EFSA Journal*, 12: 3761.

Engler, M. M., et al. 2005. 'Effect of docosahexaenoic acid on lipoprotein subclasses in hyperlipidemic children (the EARLY study)', *Am J Cardiol*, 95: 869-71.

Erhardt, L. 2009. 'Cigarette smoking: an undertreated risk factor for cardiovascular disease', *Atherosclerosis*, 205: 23-32.

Ernst, J. B., et al. 2019. 'Quantitative recommendation on sugar intake in Germany', *Ernahrungs Umschau*, 66: 26-34.

European Medicines Agency. 'Repatha (evolocumab)'.

Expert Panel on Integrated Guidelines for Cardiovascular, Health, et al. 2011. 'Expert panel on integrated guidelines for cardiovascular health and risk reduction in children and adolescents: summary report', *Pediatrics*, 128 Suppl 5: S213-56.

Feingold, KR. . 2024. 'Introduction to Lipids and Lipoproteins. ', *Feingold KR, Ahmed SF, Anawalt B, et al., editors. Endotext [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000-.* .

Ference, B. A., et al. 2024. 'The LDL cumulative exposure hypothesis: evidence and practical applications', *Nat Rev Cardiol*, 21: 701-16.

Ference, B. A., et al. 2017. 'Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease. 1. Evidence from genetic, epidemiologic, and clinical studies. A consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel', *Eur Heart J*, 38: 2459-72.

Ference, B. A., et al. 2016. 'Variation in PCSK9 and HMGCR and Risk of Cardiovascular Disease and Diabetes', *N Engl J Med*, 375: 2144-53.

Ference, B. A., et al. 2012. 'Effect of long-term exposure to lower low-density lipoprotein cholesterol beginning early in life on the risk of coronary heart disease: a Mendelian randomization analysis', *J Am Coll Cardiol*, 60: 2631-9.

Ferrari, F., et al. 2021. 'Advances with lipid-lowering drugs for pediatric patients with familial hypercholesterolemia', *Expert Opin Pharmacother*, 22: 483-95.

Ferreira, C. R., et al. 2019. 'A proposed nosology of inborn errors of metabolism', *Genet Med*, 21: 102-06.

Fleming, J. K., et al. 2025. 'A strategy to increase identification of patients with Familial Hypercholesterolemia: Application of the Simon Broome lipid criteria in a large-scale retrospective analysis', *Am J Prev Cardiol*, 21: 100930.

Fortson, M. R., et al. 1995. 'Clinical assessment of hyperlipidemic pancreatitis', *Am J Gastroenterol*, 90: 2134-9.

Futema, M., et al. 2017. 'Screening for familial hypercholesterolaemia in childhood: Avon Longitudinal Study of Parents and Children (ALSPAC)', *Atherosclerosis*, 260: 47-55.

Gepner, A. D., et al. 2011. 'Effects of smoking and smoking cessation on lipids and lipoproteins: outcomes from a randomized clinical trial', *Am Heart J*, 161: 145-51.

Giannakopoulou, S. P., et al. 2024. 'Serum Inflammatory Markers Used in Cardiovascular Disease Risk Prediction Models: A Systematic Review', *Angiology*: 33197241239691.

Gidding, S. S., et al. 2015. 'The Agenda for Familial Hypercholesterolemia: A Scientific Statement From the American Heart Association', *Circulation*, 132: 2167-92.

Gidding, S. S., et al. 2014. 'A double-blind randomized trial of fish oil to lower triglycerides and improve cardiometabolic risk in adolescents', *J Pediatr*, 165: 497-503.e2.

Gidding, S. S., et al. 2022. 'Paediatric familial hypercholesterolaemia screening in Europe: public policy background and recommendations', *Eur J Prev Cardiol*, 29: 2301-11.

Gillman, M. W. 2025. 'Childhood Cholesterol Screening Is Not Cost-Effective', *Jama*.

Goldberg, R. B., et al. 2020. 'A Comprehensive Update on the Chylomicronemia Syndrome', *Front Endocrinol (Lausanne)*, 11: 593931.

Graf, C., et al. 2017. '[Recommendations for Physical Activity and Sedentary Behaviour for Children and Adolescents: Methods, Database and Rationale]', *Gesundheitswesen*, 79: S11-S19.

Grundy, S. M., et al. 2019. '2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA Guideline on the Management of Blood Cholesterol: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines', *Circulation*, 139: e1082-e143.

Guardamagna, O., et al. 2013. 'Could dyslipidemic children benefit from glucomannan intake?', *Nutrition*, 29: 1060-5.

Guardamagna, O., et al. 2014. 'Bifidobacteria supplementation: effects on plasma lipid profiles in dyslipidemic children', *Nutrition*, 30: 831-6.

Guirguis-Blake, J. M., et al. 2023. 'Screening for Lipid Disorders in Children and Adolescents: Updated Evidence Report and Systematic Review for the US Preventive Services Task Force', *Jama*, 330: 261-74.

Gujral, J., et al. 2025. 'Pediatric Dyslipidemia.' in, *StatPearls* (StatPearls Publishing

Copyright © 2025, StatPearls Publishing LLC.: Treasure Island (FL) ineligible companies. Disclosure: Jyotsna Gupta declares no relevant financial relationships with ineligible companies.).

Guyton, J.R., et al. 2009. 'Bile acid sequestrants.' in C.M. Ballantyne (ed.), *Clinical lipidology: a companion to Braunwald's heart disease* (Saunders, Elsevier: Philadelphia).

Gylling, H., et al. 1995. 'Sitostanol ester margarine in dietary treatment of children with familial hypercholesterolemia', *J Lipid Res*, 36: 1807-12.

Hadfield, S. G., et al. 2009. 'Family tracing to identify patients with familial hypercholesterolaemia: the second audit of the Department of Health Familial Hypercholesterolaemia Cascade Testing Project', *Ann Clin Biochem*, 46: 24-32.

Hamilton, F. W., et al. 2025. 'Non-linear Mendelian randomization: evaluation of effect modification in the residual and doubly-ranked methods with simulated and empirical examples', *Eur J Epidemiol*, 40: 631-47.

Harada-Shiba, M., et al. 2023. 'Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Pediatric Familial Hypercholesterolemia 2022', *J Atheroscler Thromb*, 30: 531-57.

Hartmann-Boyce, J., et al. 2021. 'Behavioural interventions for smoking cessation: an overview and network meta-analysis', *Cochrane Database Syst Rev*, 1: CD013229.

Hauner, H., et al. 2012. 'Evidence-based guideline of the German Nutrition Society: carbohydrate intake and prevention of nutrition-related diseases', *Ann Nutr Metab*, 60 Suppl 1: 1-58.

Helgadottir, A., et al. 2020. 'Genetic variability in the absorption of dietary sterols affects the risk of coronary artery disease', *Eur Heart J*, 41: 2618-28.

Hennermann, J. B., et al. 1998. 'Lipid and lipoprotein profiles in children with familial hypercholesterolaemia: effects of therapy', *Eur J Pediatr*, 157: 912-8.

Heyden, S., et al. 1991. 'Effectiveness of education-screening on cholesterol levels of students', *Ann Nutr Metab*, 35: 71-6.

Hirata, A., et al. 2018. 'Association of extremely high levels of high-density lipoprotein cholesterol with cardiovascular mortality in a pooled analysis of 9 cohort studies including 43,407 individuals: The EPOCH-JAPAN study', *J Clin Lipidol*, 12: 674-84.e5.

Hooper, L., et al. 2020. 'Reduction in saturated fat intake for cardiovascular disease', *Cochrane Database of Systematic Reviews*.

Hovingh, G. Kees, et al. 2022. 'Resmetirom (MGL-3196) in Patients With Heterozygous Familial Hypercholesterolemia', *Journal of the American College of Cardiology*, 79: 1220-22.

Hunninghake, D. B., et al. 2004. 'Rosuvastatin improves the atherogenic and atheroprotective lipid profiles in patients with hypertriglyceridemia', *Coron Artery Dis*, 15: 115-23.

IEMBASE. 2025. 'Inborn Errors of Metabolism Knowledgebase'. https://www.iembase.org/index.asp.

IQWiG. 2024a. 'Institute for Quality and Efficiency in Health Care: Extracts.' in, *Screening for familial hypercholesterolaemia in children and adolescents: IQWiG Reports – Commission No. S24-01* (Institute for Quality and Efficiency in Health Care (IQWiG): Cologne (Germany)).

IQWiG, Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. 2024b. 'Screening zur Früherkennung einer familiären Hypercholesterinämie bei Kindern und Jugendlichen; Rapid Report [online].'.

Islam, M. R., et al. 2024. 'Accelerometer-Measured Physical Activity, Fitness and Indicators of Cardiometabolic Risk among Rural Adolescents: A Cross-Sectional Study at 15-Year Follow-up of the MINIMat Cohort', *J Epidemiol Glob Health*, 14: 987-1003.

Jacobs, D. R., Jr., et al. 2022. 'Childhood Cardiovascular Risk Factors and Adult Cardiovascular Events', *N Engl J Med*, 386: 1877-88.

Jacobson, M. S. 1998. 'Heart healthy diets for all children: no longer controversial', *J Pediatr*, 133: 1-2.

Jacobson, M. S., et al. 1998. 'Normal growth in high-risk hyperlipidemic children and adolescents with dietary intervention', *Prev Med*, 27: 775-80.

Jahn, B., et al. 2022. 'Familial hypercholesterolemia: A systematic review of modeling studies on screening interventions', *Atherosclerosis*, 355: 15-29.

Jannes, C. E., et al. 2015. 'Familial hypercholesterolemia in Brazil: cascade screening program, clinical and genetic aspects', *Atherosclerosis*, 238: 101-7.

Jansen, H., et al. 2014. 'Mendelian randomization studies in coronary artery disease', *Eur Heart J*, 35: 1917-24.

Jellinger, P. S., et al. 2012. 'American Association of Clinical Endocrinologists' Guidelines for Management of Dyslipidemia and Prevention of Atherosclerosis', *Endocr Pract*, 18 Suppl 1: 1-78.

Johansen, A. K., et al. 2021. 'Long term follow-up of children with familial hypercholesterolemia and relatively normal LDL-cholesterol at diagnosis', *J Clin Lipidol*, 15: 375-78.

Johnson, C., et al. 2024. 'Family cascade screening for equitable identification of familial hypercholesterolemia: study protocol for a hybrid effectiveness-implementation type III randomized controlled trial', *Implement Sci*, 19: 30.

Johnson, R. K., et al. 2009. 'Dietary sugars intake and cardiovascular health: a scientific statement from the American Heart Association', *Circulation*, 120: 1011-20.

Joseph, A., et al. 1993. 'Manifestations of coronary atherosclerosis in young trauma victims--an autopsy study', *J Am Coll Cardiol*, 22: 459-67.

Juonala, M., et al. 2008. 'Associations of dyslipidemias from childhood to adulthood with carotid intima-media thickness, elasticity, and brachial flow-mediated dilatation in adulthood: the Cardiovascular Risk in Young Finns Study', *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 28: 1012-7.

Juonala, M., et al. 2020. 'Non-HDL Cholesterol Levels in Childhood and Carotid Intima-Media Thickness in Adulthood', *Pediatrics*, 145.

Kang, S., et al. 2004. 'Effects of statin therapy on the progression of carotid atherosclerosis: a systematic review and meta-analysis', *Atherosclerosis*, 177: 433-42.

Karwatowska-Prokopczuk, E., et al. 2023. 'Efficacy and safety of pelacarsen in lowering Lp(a) in healthy Japanese subjects', *J Clin Lipidol*, 17: 181-88.

Kasim-Karakas, S. E. 1998. 'Dietary fat controversy: is it also applicable to children?', *Am J Clin Nutr*, 67: 1106-7.

Kavey, R. E. 2015. 'Combined dyslipidemia in childhood', *J Clin Lipidol*, 9: S41-56.

Kavey, R. E., et al. 2006. 'Cardiovascular risk reduction in high-risk pediatric patients: a scientific statement from the American Heart Association Expert Panel on Population and Prevention Science; the Councils on Cardiovascular Disease in the Young, Epidemiology and Prevention, Nutrition, Physical Activity and Metabolism, High Blood Pressure Research, Cardiovascular Nursing, and the Kidney in Heart Disease; and the

Interdisciplinary Working Group on Quality of Care and Outcomes Research: endorsed by the American Academy of Pediatrics', *Circulation*, 114: 2710-38.

Keenan, K. F., et al. 2019. 'Parents' views of genetic testing and treatment of familial hypercholesterolemia in children: a qualitative study', *J Community Genet*, 10: 129-41.

Kenet, G., et al. 2010. 'Impact of thrombophilia on risk of arterial ischemic stroke or cerebral sinovenous thrombosis in neonates and children: a systematic review and meta-analysis of observational studies', *Circulation*, 121: 1838-47.

Kerr, M., et al. 2017. 'Cost effectiveness of cascade testing for familial hypercholesterolaemia, based on data from familial hypercholesterolaemia services in the UK', *Eur Heart J*, 38: 1832-39.

Khan, S. U., et al. 2022. 'PCSK9 inhibitors and ezetimibe with or without statin therapy for cardiovascular risk reduction: a systematic review and network meta-analysis', *Bmj*, 377: e069116.

Khera, A. V., et al. 2016. 'Diagnostic Yield and Clinical Utility of Sequencing Familial Hypercholesterolemia Genes in Patients With Severe Hypercholesterolemia', *J Am Coll Cardiol*, 67: 2578-89.

Khoury, Michael, et al. 2020. 'The Rationale, Indications, Safety, and Use of Statins in the Pediatric Population', *Canadian Journal of Cardiology*, 36: 1372-83.

Kinnear, F. J., et al. 2020. 'Reducing cardiovascular disease risk among families with familial hypercholesterolaemia by improving diet and physical activity: a randomised controlled feasibility trial', *BMJ Open*, 10: e044200.

Klag, M. J., et al. 1993. 'Serum cholesterol in young men and subsequent cardiovascular disease', *N Engl J Med*, 328: 313-8.

Klug, Eric Q., et al. 2024. 'Efficacy and Safety of Lerodalcibep in Patients With or at High Risk of Cardiovascular Disease: A Randomized Clinical Trial', *JAMA Cardiology*, 9: 800-07.

Knipscheer, H. C., et al. 1996. 'Short-term efficacy and safety of pravastatin in 72 children with familial hypercholesterolemia', *Pediatr Res*, 39: 867-71.

Kohler, J., et al. 2017. 'Plant sterol enriched functional food and atherosclerosis', *Br J Pharmacol*, 174: 1281-89.

Koletzko, B. 2014. 'Störungen des Lipid- und Lipoproteinstoffwechsels.' in D. Reinhardt, et al. (eds.), *Therapie der Krankheiten im Kindes- und Jugendalter* (Springer Verlag: Berlin).

Koletzko, B., et al. 1992. 'Treatment of hypercholesterolemia in children and adolescents', *Acta Paediatr*, 81: 682-5.

Konigstein, K., et al. 2021. 'Carotid IMT and Stiffness in the KiGGS 2 National Survey: Third-Generation Measurement, Quality Algorithms and Determinants of Completeness', *Ultrasound Med Biol*, 47: 296-308.

Korsten-Reck, U., et al. 2008. 'Frequency of secondary dyslipidemia in obese children', *Vasc Health Risk Manag*, 4: 1089-94.

Koschinsky, M. L., et al. 2024. 'A focused update to the 2019 NLA scientific statement on use of lipoprotein(a) in clinical practice', *J Clin Lipidol*, 18: e308-e19.

Koskinen, J. S., et al. 2023. 'Childhood Dyslipidemia and Carotid Atherosclerotic Plaque in Adulthood: The Cardiovascular Risk in Young Finns Study', *J Am Heart Assoc*, 12: e027586.

Kreissl, A., et al. 2019. 'Selective screening for familial hypercholesterolemia in Austrian children - first year results', *BMC Pediatr*, 19: 208.

Kris-Etherton, P. M., et al. 2000. 'Is there an optimal diet for the hypertriglyceridemic patient?', *J Cardiovasc Risk*, 7: 333-7.

Kronenberg, F., et al. 2023. 'Frequent questions and responses on the 2022 lipoprotein(a) consensus statement of the European Atherosclerosis Society', *Atherosclerosis*, 374: 107-20.

Kronenberg, F., et al. 2022. 'Lipoprotein(a) in atherosclerotic cardiovascular disease and aortic stenosis: a European Atherosclerosis Society consensus statement', *Eur Heart J*, 43: 3925-46.

Kusters, D. M., et al. 2014. 'Ten-year follow-up after initiation of statin therapy in children with familial hypercholesterolemia', *Jama*, 312: 1055-7.

Kusters, D. M., et al. 2015. 'Efficacy and safety of ezetimibe monotherapy in children with heterozygous familial or nonfamilial hypercholesterolemia', *J Pediatr*, 166: 1377-84.e1-3.

Kusters, Dorothé M., et al. 2014. 'Carotid Intima-Media Thickness in Children With Familial Hypercholesterolemia', *Circulation Research*, 114: 307-10.

Kwiterovich, P. O., Jr. 1986. 'Biochemical, clinical, epidemiologic, genetic, and pathologic data in the pediatric age group relevant to the cholesterol hypothesis', *Pediatrics*, 78: 349-62.

Kwiterovich, P. O., Jr. 2001. 'Safety and efficacy of treatment of children and adolescents with elevated low density lipoprotein levels with a step two diet or with lovastatin', *Nutr Metab Cardiovasc Dis*, 11 Suppl 5: 30-4.

Langsted, A., et al. 2019. 'High lipoprotein(a) and high risk of mortality', *Eur Heart J*, 40: 2760-70.

Langsted, A., et al. 2019. 'Elevated Lipoprotein(a) and Risk of Ischemic Stroke', *J Am Coll Cardiol*, 74: 54-66.

Lapinleimu, H., et al. 1995. 'Prospective randomised trial in 1062 infants of diet low in saturated fat and cholesterol', *Lancet*, 345: 471-6.

Laufs, U., et al. 2022. '[State of the Art: Statin Therapy]', *Dtsch Med Wochenschr*, 147: 62-68.

Laufs, Ulrich. 2024. 'Kardiovaskuläre Prävention: Neues zum Lipoprotein (a)', *Dtsch Arztebl International*, 121: A-316.

Lazarte, J., et al. 2020. 'Pediatric Dyslipidemia-Beyond Familial Hypercholesterolemia', *Can J Cardiol*, 36: 1362-71.

Lee, C., et al. 2019. 'New Case Detection by Cascade Testing in Familial Hypercholesterolemia: A Systematic Review of the Literature', *Circ Genom Precis Med*, 12: e002723.

Lee, J. J. Y., et al. 2018. 'Knowledge base and mini-expert platform for the diagnosis of inborn errors of metabolism', *Genet Med*, 20: 151-58.

Lee, W. K., et al. 1998. 'Identification of a common low density lipoprotein receptor mutation (C163Y) in the west of Scotland', *J Med Genet*, 35: 573-8.

Lentz, M., et al. 2024. 'Cascade screening for familial hypercholesterolemia from pediatric index cases diagnosed through universal screening', *J Clin Lipidol*, 18: e620-e24.

Leren, T. P., et al. 2008. 'Diagnosis of familial hypercholesterolemia in general practice using clinical diagnostic criteria or genetic testing as part of cascade genetic screening', *Community Genet*, 11: 26-35.

Li, N., et al. 2014. 'Mipomersen is a promising therapy in the management of hypercholesterolemia: a meta-analysis of randomized controlled trials', *Am J Cardiovasc Drugs*, 14: 367-76.

Li, S., et al. 2003. 'Childhood cardiovascular risk factors and carotid vascular changes in adulthood: the Bogalusa Heart Study', *Jama*, 290: 2271-6.

Liacouras, C. A., et al. 1993. 'Use of cholestyramine in the treatment of children with familial combined hyperlipidemia', *J Pediatr*, 122: 477-82.

Linsel-Nitschke, P., et al. 2008. 'Lifelong reduction of LDL-cholesterol related to a common variant in the LDL-receptor gene decreases the risk of coronary artery disease--a Mendelian Randomisation study', *PLoS One*, 3: e2986.

Liu, C., et al. 2022. 'Association Between High-Density Lipoprotein Cholesterol Levels and Adverse Cardiovascular Outcomes in High-risk Populations', *JAMA Cardiol*, 7: 672-80.

Llewellyn, A., et al. 2024. 'Efficacy and safety of statins, ezetimibe and statins-ezetimibe therapies for children and adolescents with heterozygous familial hypercholesterolaemia: Systematic review, pairwise and network meta-analyses of randomised controlled trials', *Atherosclerosis*, 401: 118598.

Louter, L., et al. 2017. 'Cascade screening for familial hypercholesterolemia: Practical consequences', *Atheroscler Suppl*, 30: 77-85.

Lozano, P., et al. 2016. 'Lipid Screening in Childhood and Adolescence for Detection of Familial Hypercholesterolemia: Evidence Report and Systematic Review for the US Preventive Services Task Force', *Jama*, 316: 645-55.

Lozano, P., et al. 2016. 'Lipid Screening in Childhood and Adolescence for Detection of Multifactorial Dyslipidemia: Evidence Report and Systematic Review for the US Preventive Services Task Force', *Jama*, 316: 634-44.

Luirink, I. K., et al. 2019. '20-Year Follow-up of Statins in Children with Familial Hypercholesterolemia', *New England Journal of Medicine*, 381: 1547-56.

Mach, F., et al. 2025. '2025 Focused Update of the 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias', *Eur Heart J*.

Mach, François, et al. 2019. '2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk: The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS)', *European Heart Journal*, 41: 111-88.

Mackie, T. I., et al. 2015. 'Treatment decision making for adolescents with familial hypercholesterolemia: Role of family history and past experiences', *J Clin Lipidol*, 9: 583-93.e1-3.

Madsen, C. M., et al. 2017. 'Extreme high high-density lipoprotein cholesterol is paradoxically associated with high mortality in men and women: two prospective cohort studies', *Eur Heart J*, 38: 2478-86.

Maeda, K., et al. 2003. 'The effects of cessation from cigarette smoking on the lipid and lipoprotein profiles: a meta-analysis', *Prev Med*, 37: 283-90.

Mamede, I., et al. 2024. 'Association between very high HDL-C levels and mortality: A systematic review and meta-analysis', *J Clin Lipidol*, 18: e701-e09.

Marks, D., et al. 2003. 'A review on the diagnosis, natural history, and treatment of familial hypercholesterolaemia', *Atherosclerosis*, 168: 1-14.

Marks, D., et al. 2003. 'Comparing costs and benefits over a 10 year period of strategies for familial hypercholesterolaemia screening', *J Public Health Med*, 25: 47-52.

Marks, D., et al. 2006. 'Cascade screening for familial hypercholesterolaemia: implications of a pilot study for national screening programmes', *J Med Screen*, 13: 156-9.

Marks, D., et al. 2002. 'Cost effectiveness analysis of different approaches of screening for familial hypercholesterolaemia', *Bmj*, 324: 1303.

Marquina, C., et al. 2024. 'Cost-Effectiveness of Screening Strategies for Familial Hypercholesterolaemia: An Updated Systematic Review', *Pharmacoeconomics*, 42: 373-92.

Marti-Carvajal, A. J., et al. 2013. 'Homocysteine-lowering interventions for preventing cardiovascular events', *Cochrane Database Syst Rev*, 1: CD006612.

Martin, A. C., et al. 2022. 'Pilot study of universal screening of children and child-parent cascade testing for familial hypercholesterolaemia in Australia', *J Paediatr Child Health*, 58: 281-87.

Martino, F., et al. 2005. 'Effect of dietary supplementation with glucomannan on plasma total cholesterol and low density lipoprotein cholesterol in hypercholesterolemic children', *Nutr Metab Cardiovasc Dis*, 15: 174-80.

Marz, W., et al. 2023. 'The German CaRe high registry for familial hypercholesterolemia - Sex differences, treatment strategies, and target value attainment', *Atheroscler Plus*, 53: 6-15.

Masana, L., et al. 2024. 'Lomitapide for the treatment of paediatric patients with homozygous familial hypercholesterolaemia (APH-19): results from the efficacy phase of an open-label, multicentre, phase 3 study', *Lancet Diabetes Endocrinol*, 12: 880-89.

McCrindle, B. W., et al. 1997. 'Acceptability and compliance with two forms of cholestyramine in the treatment of hypercholesterolemia in children: a randomized, crossover trial', *J Pediatr*, 130: 266-73.

McCrindle, B. W., et al. 2003. 'Efficacy and safety of atorvastatin in children and adolescents with familial hypercholesterolemia or severe hyperlipidemia: a multicenter, randomized, placebo-controlled trial', *J Pediatr*, 143: 74-80.

McCrindle, B. W., et al. 2007. 'Drug therapy of high-risk lipid abnormalities in children and adolescents: a scientific statement from the American Heart Association Atherosclerosis, Hypertension, and Obesity in Youth Committee, Council of

Cardiovascular Disease in the Young, with the Council on Cardiovascular Nursing', *Circulation*, 115: 1948-67.

McGill, H. C., Jr., et al. 1998. 'Determinants of atherosclerosis in the young. Pathobiological Determinants of Atherosclerosis in Youth (PDAY) Research Group', *Am J Cardiol*, 82: 30T-36T.

McGill, H. C., Jr., et al. 2000. 'Origin of atherosclerosis in childhood and adolescence', *Am J Clin Nutr*, 72: 1307s-15s.

McKay, A. J., et al. 2018. 'Universal screening at age 1-2 years as an adjunct to cascade testing for familial hypercholesterolaemia in the UK: A cost-utility analysis', *Atherosclerosis*, 275: 434-43.

McPherson, R. 1999. 'Comparative effects of simvastatin and cholestyramine on plasma lipoproteins and CETP in humans', *Can J Clin Pharmacol*, 6: 85-90.

Medeiros, A. M., et al. 2014. 'Cardiovascular risk assessment of dyslipidemic children: analysis of biomarkers to identify monogenic dyslipidemia', *J Lipid Res*, 55: 947-55.

Metsios, G. S., et al. 2010. 'Passive smoking and the development of cardiovascular disease in children: a systematic review', *Cardiol Res Pract*, 2011.

Miida, T., et al. 2002. 'LDL-cholesterol and HDL-cholesterol concentrations decrease during the day', *Ann Clin Biochem*, 39: 241-9.

Miller, M. L., et al. 2015. 'Lipid-lowering medications for children and adolescents', *J Clin Lipidol*, 9: S67-76.

Miller, M., et al. 2011. 'Triglycerides and cardiovascular disease: a scientific statement from the American Heart Association', *Circulation*, 123: 2292-333.

Moretti, J. B., et al. 2024. 'Carotid artery intima-media thickness values in obese or overweight children: a meta-analysis', *Eur Radiol*.

Moretti, J. B., et al. 2024. 'Normal pediatric values of carotid artery intima-media thickness measured by B-mode ultrasound and radiofrequency echo tracking respecting the consensus: a systematic review', *Eur Radiol*, 34: 654-61.

Mørland, J. G., et al. 2023. 'Associations between serum high-density lipoprotein cholesterol levels and cause-specific mortality in a general population of 345 000 men and women aged 20-79 years', *Int J Epidemiol*, 52: 1257-67.

Morris, A. A., et al. 2017. 'Guidelines for the diagnosis and management of cystathionine beta-synthase deficiency', *J Inherit Metab Dis*, 40: 49-74.

Morrison, J. A., et al. 2009. 'Pediatric triglycerides predict cardiovascular disease events in the fourth to fifth decade of life', *Metabolism*, 58: 1277-84.

Mortensen, M. B., et al. 2023. 'Low-Density Lipoprotein Cholesterol Is Predominantly Associated With Atherosclerotic Cardiovascular Disease Events in Patients With Evidence of Coronary Atherosclerosis: The Western Denmark Heart Registry', *Circulation*, 147: 1053-63.

Muin J. Khoury, Katherine Kolor and Scott Bowen. June 23, 2023. *Data for Action in Public Health Genomics: Ensuring Equitable Implementation of Genomic Applications Across the Lifespan.* Office of Genomics and Precision Public Health, National Center on Birth

Defects and Developmental Disabilities, Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, Georgia.

Muir, L. A., et al. 2010. 'Preventing cardiovascular disease: a review of the effectiveness of identifying the people with familial hypercholesterolaemia in New Zealand', *N Z Med J*, 123: 97-102.

Mundal, L. J., et al. 2018. 'Impact of age on excess risk of coronary heart disease in patients with familial hypercholesterolaemia', *Heart*, 104: 1600-07.

Narverud, I., et al. 2014. 'Markers of atherosclerotic development in children with familial hypercholesterolemia: a literature review', *Atherosclerosis*, 235: 299-309.

Nasir, R., et al. 2024. 'Ultrasound Assessment of Aortic and Carotid Artery Intima-media Thickness in Children and Adolescents', *J Vis Exp*.

National Cholesterol Education Program Expert Panel on Detection, Evaluation, et al. 2002. 'Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report', *Circulation*, 106: 3143-421.

National Heart Lung Blood Institute. 2011. 'Expert panel on integrated guidelines for cardiovascular health and risk reduction in children and adolescents: summary report', *Pediatrics*, 128 Suppl 5: S213-56.

National Institute for Health and Care Excellence (NICE). 2019. 'National Institute for Health and Care Excellence: Guidelines.' in, *Familial hypercholesterolaemia: identification and management* (National Institute for Health and Care Excellence (NICE)

Copyright © NICE 2019.: London).

Navarese, E. P., et al. 2018. 'Association Between Baseline LDL-C Level and Total and Cardiovascular Mortality After LDL-C Lowering: A Systematic Review and Meta-analysis', *Jama*, 319: 1566-79.

Navarese, E. P., et al. 2023. 'Independent Causal Effect of Remnant Cholesterol on Atherosclerotic Cardiovascular Outcomes: A Mendelian Randomization Study', *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 43: e373-e80.

Newman, W. P., 3rd, et al. 1986. 'Relation of serum lipoprotein levels and systolic blood pressure to early atherosclerosis. The Bogalusa Heart Study', *N Engl J Med*, 314: 138-44.

Nherera, L., et al. 2011. 'Probabilistic cost-effectiveness analysis of cascade screening for familial hypercholesterolaemia using alternative diagnostic and identification strategies', *Heart*, 97: 1175-81.

NICE. 2008. 'National Collaborating Centre for Primary Care. (2008). Familial Hypercholesterolaemia, appendix E, health economic modelling. NICE Clinical Guideline 71, pp..', Accessed 20.02.2026. https://www.nice.org.uk/guidance/cg71/evidence/full-guideline-appendix-e-pdf-241917810.

NICE. 2017. 'Familial hypercholesterolaemia: identification and management: Evidence reviews for case-finding, diagnosis and statin monotherapy.' in, *NICE Evidence Reviews*

Collection. (National Institute for Health and Care Excellence (NICE) Copyright © NICE 2017.: London).

NICE. 2019. 'Familial hypercholesterolaemia: identification and management. Clinical guideline. Reference number:CG71.', National Institute for Health and Care Excellence (NICE) Copyright © NICE 2019. www.nice.org.uk/guidance/cg71.

Niinikoski, H., et al. 2007. 'Impact of repeated dietary counseling between infancy and 14 years of age on dietary intakes and serum lipids and lipoproteins: the STRIP study', *Circulation*, 116: 1032-40.

Niinikoski, H., et al. 1996. 'Prospective randomized trial of low-saturated-fat, low-cholesterol diet during the first 3 years of life. The STRIP baby project', *Circulation*, 94: 1386-93.

Nissen, S. E., et al. 2023. 'Bempedoic Acid and Cardiovascular Outcomes in Statin-Intolerant Patients', *N Engl J Med*, 388: 1353-64.

Nordestgaard, B. G., et al. 2013. 'Familial hypercholesterolaemia is underdiagnosed and undertreated in the general population: guidance for clinicians to prevent coronary heart disease: consensus statement of the European Atherosclerosis Society', *Eur Heart J*, 34: 3478-90a.

Nowak-Göttl, Ulrike, et al. 1999. 'Lipoprotein (a) and Genetic Polymorphisms of Clotting Factor V, Prothrombin, and Methylenetetrahydrofolate Reductase Are Risk Factors of Spontaneous Ischemic Stroke in Childhood', *Blood*, 94: 3678-82.

Obarzanek, E., et al. 1997. 'Safety of a fat-reduced diet: the Dietary Intervention Study in Children (DISC)', *Pediatrics*, 100: 51-9.

Obarzanek, E., et al. 2001. 'Long-term safety and efficacy of a cholesterol-lowering diet in children with elevated low-density lipoprotein cholesterol: seven-year results of the Dietary Intervention Study in Children (DISC)', *Pediatrics*, 107: 256-64.

Oberhoffer-Fritz, R., et al. 2023. 'AWMF 023-049 S2k-Leitlinie Prävention kardiovaskulärer Erkrankungen im Kindes- und Jugendalter'.

Paquette, M., et al. 2022. 'The Evolving Story of Multifactorial Chylomicronemia Syndrome', *Frontiers in Cardiovascular Medicine*, 9.

Paraskevas, K. I., et al. 2007. 'Statins: an essential component in the management of carotid artery disease', *J Vasc Surg*, 46: 373-86.

Parham, J. S., et al. 2019. 'Mipomersen and its use in familial hypercholesterolemia', *Expert Opin Pharmacother*, 20: 127-31.

Parhofer, K. G., et al. 2019. 'The Diagnosis and Treatment of Hypertriglyceridemia', *Dtsch Arztebl Int*, 116: 825-32.

Parhofer, Klaus G. 2023. 'Update Lipidologie', *Die Innere Medizin*, 64: 611-21.

Parhofer, Klaus G., et al. 2023. 'Lipiddiagnostik unter besonderer Berücksichtigung von Lipoprotein(a)', *Dtsch Arztebl International*, 120: 582-8.

Park, J. H., et al. 2014. 'Sitosterolemia presenting with severe hypercholesterolemia and intertriginous xanthomas in a breastfed infant: case report and brief review', *J Clin Endocrinol Metab*, 99: 1512-8.

Patro-Golab, B., et al. 2024. 'Current Guidelines on Fat Intake in Pregnant and Lactating Women, Infants, Children, and Adolescents: A Scoping Review', *Ann Nutr Metab*, 80: 1-20.

Pearson, T. A., et al. 2003. 'Markers of inflammation and cardiovascular disease: application to clinical and public health practice: A statement for healthcare professionals from the Centers for Disease Control and Prevention and the American Heart Association', *Circulation*, 107: 499-511.

Pediatric Endocrine Society. 2020. 'Hypercholesterolemia: A Guide for Families', Pediatric Endocrine Society, Accessed 20.02.2026. https://pedsendo.org/patient-resource/hypercholesterolemia/.

Pelczarska, A., et al. 2018. 'The cost-effectiveness of screening strategies for familial hypercholesterolaemia in Poland', *Atherosclerosis*, 270: 132-38.

Perak, A. M., et al. 2019. 'Trends in Levels of Lipids and Apolipoprotein B in US Youths Aged 6 to 19 Years, 1999-2016', *Jama*, 321: 1895-905.

Peterson, A. L., et al. 2025. 'Genetic Diagnosis of Familial Hypercholesterolemia in Residual Newborn Dried Blood Spots', *JAMA Cardiol*.

Qureshi, N., et al. 2021. 'Strategies for screening for familial hypercholesterolaemia in primary care and other community settings', *Cochrane Database of Systematic Reviews*.

Qureshi, N., et al. 2023. 'Alternative cascade-testing protocols for identifying and managing patients with familial hypercholesterolaemia: systematic reviews, qualitative study and cost-effectiveness analysis', *Health Technol Assess*, 27: 1-140.

Raal, F. J., et al. 2024. 'Evolocumab Treatment in Pediatric Patients With Homozygous Familial Hypercholesterolemia: Pooled Data From Three Open-Label Studies', *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 44: 1156-64.

Raal, F. J., et al. 2025. 'Lerodalcibep and evolocumab for the treatment of homozygous familial hypercholesterolaemia with PCSK9 inhibition (LIBerate-HoFH): a phase 3, randomised, open-label, crossover, non-inferiority trial', *Lancet Diabetes Endocrinol*, 13: 178-87.

Radaelli, G., et al. 2018. 'Secondary Dyslipidemia In Obese Children - Is There Evidence For Pharmacological Treatment?', *Arq Bras Cardiol*, 111: 356-61.

Radaelli, G., et al. 2018. 'Statin Treatments And Dosages In Children With Familial Hypercholesterolemia: Meta-Analysis', *Arq Bras Cardiol*, 111: 810-21.

Raitakari, O., et al. 2022. 'Long-term tracking and population characteristics of lipoprotein (a) in the Cardiovascular Risk in Young Finns Study', *Atherosclerosis*, 356: 18-27.

Raitakari, O. T., et al. 2003. 'Cardiovascular risk factors in childhood and carotid artery intima-media thickness in adulthood: the Cardiovascular Risk in Young Finns Study', *Jama*, 290: 2277-83.

Ramaswami, U., et al. 2019. 'Current management of children and young people with heterozygous familial hypercholesterolaemia - HEART UK statement of care', *Atherosclerosis*, 290: 1-8.

Ray, K. K., et al. 2020. 'Two Phase 3 Trials of Inclisiran in Patients with Elevated LDL Cholesterol', *N Engl J Med*, 382: 1507-19.

Reamy, B. V., et al. 2004. 'Lipid disorders in athletes', *Curr Sports Med Rep*, 3: 70-6.

Reeh, J., et al. 2025a. 'Ages at coronary heart disease and death in familial hypercholesterolaemia: a Danish nationwide study spanning 44 years', *Eur Heart J*.

Reeh, J., et al. 2025b. 'Ages at coronary heart disease and death in familial hypercholesterolaemia: a Danish nationwide study spanning 44 years', *Eur Heart J*, 46: 1144-55.

Reijman, M. D., et al. 2021. 'Advances in familial hypercholesterolaemia in children', *Lancet Child Adolesc Health*, 5: 652-61.

Riccio, C., et al. 2025. 'Familiäre Hyperscholesterinämie: Prävalenz und Diskrepanz zwischen Genotyp und Phänotyp', *Deutsches Ärzteblatt*, 122: 511-16.

Ridker, P. M., et al. 2004. 'Should C-reactive protein be added to metabolic syndrome and to assessment of global cardiovascular risk?', *Circulation*, 109: 2818-25.

Riley, W. T., et al. 2014. 'Methodologies for optimizing behavioral interventions: introduction to special section', *Transl Behav Med*, 4: 234-7.

Ritchie, S. K., et al. 2010. 'Universal versus targeted blood cholesterol screening among youth: The CARDIAC project', *Pediatrics*, 126: 260-5.

Rouis, M., et al. 1997. 'Therapeutic response to medium-chain triglycerides and omega-3 fatty acids in a patient with the familial chylomicronemia syndrome', *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 17: 1400-6.

Saeed, A., et al. 2021. 'Dyslipidemia and Cardiovascular Disease Prevention in South Asians: A Review and Discussion of Causes, Challenges and Management Strategies', *Curr Diabetes Rev*, 17: e011221190238.

Sanchez-Bayle, M., et al. 2003. 'Influence of dietary intervention on growth in children with hypercholesterolaemia', *Acta Paediatr*, 92: 1043-6.

Sanin, V., et al. 2022. 'Population-based screening in children for early diagnosis and treatment of familial hypercholesterolemia: design of the VRONI study', *Eur J Public Health*, 32: 422-28.

Sanin, V., et al. 2025. '[Early detection of familial hypercholesterolemia: The Vroni study]', *MMW Fortschr Med*, 167: 56-59.

Santos, R. D., et al. 2022. 'Paediatric patients with heterozygous familial hypercholesterolaemia treated with evolocumab for 80 weeks (HAUSER-OLE): a single-arm, multicentre, open-label extension of HAUSER-RCT', *Lancet Diabetes Endocrinol*, 10: 732-40.

Santos, R. D., et al. 2020. 'Evolocumab in Pediatric Heterozygous Familial Hypercholesterolemia', *N Engl J Med*, 383: 1317-27.

Santos, R. D., et al. 2024. 'Evolocumab in paediatric heterozygous familial hypercholesterolaemia: cognitive function during 80 weeks of open-label extension treatment', *European journal of preventive cardiology*, 31: 302-10.

Santos, R. D., et al. 2024. 'Alirocumab in Pediatric Patients With Heterozygous Familial Hypercholesterolemia A Randomized Clinical Trial', *JAMA pediatrics*.

Scherer, J., et al. 2014. 'Issues in hypertriglyceridemic pancreatitis: an update', *J Clin Gastroenterol*, 48: 195-203.

Schmidt, N., et al. 2017. 'CaRe high - Cascade screening and registry for high cholesterol in Germany', *Atheroscler Suppl*, 30: 72-76.

Schmieder, R. S., et al. 2025. 'Clinical scores fail to sufficiently identify children with Familial Hypercholesterolemia', *Eur J Prev Cardiol*.

Schmieder, R. S., et al. 2026. 'Genetic screening of children for familial hypercholesterolaemia: the VRONI study', *Eur Heart J*.

Schünemann, H., et al. 2013. 'GRADE handbook for grading quality of evidence and strength of recommendations. Updated October 2013. The GRADE Working Group, 2013.', Accessed 23.11.2024. https://gdt.gradepro.org/app/handbook/handbook.html.

Schunkert, Heribert, et al. 2025. 'Clinical utility and implementation of polygenic risk scores for predicting cardiovascular disease: A clinical consensus statement of the ESC Council on Cardiovascular Genomics, the ESC Cardiovascular Risk Collaboration, and the European Association of Preventive Cardiology', *European Heart Journal*, 46: 1372-83.

Schwab, K.O., et al. 2022. *Pädiatrische Fettstoffwechselstörungen und Atheroskleroserisiko – kompakt* (Springer Berlin, Heidelberg).

Shafiq, N., et al. 2010. 'Dietary treatment for familial hypercholesterolaemia', *Cochrane Database Syst Rev*: CD001918.

Shah, A. S., et al. 2015. 'Primary hypertriglyceridemia in children and adolescents', *J Clin Lipidol*, 9: S20-8.

Shannon, B. M., et al. 1994. 'Reduction of elevated LDL-cholesterol levels of 4- to 10-year-old children through home-based dietary education', *Pediatrics*, 94: 923-7.

Sharifi, M., et al. 2017. 'Genetic Architecture of Familial Hypercholesterolaemia', *Curr Cardiol Rep*, 19: 44.

Sharifi, M., et al. 2019. 'Polygenic Hypercholesterolemia and Cardiovascular Disease Risk', *Curr Cardiol Rep*, 21: 43.

Shawish, M. I., et al. 2021. 'Effect of atorvastatin on testosterone levels', *Cochrane Database Syst Rev*, 1: CD013211.

Shitara, Yoshihisa, et al. 2004. 'Gemfibrozil and Its Glucuronide Inhibit the Organic Anion Transporting Polypeptide 2 (OATP2/OATP1B1:SLC21A6)-Mediated Hepatic Uptake and CYP2C8-Mediated Metabolism of Cerivastatin: Analysis of the Mechanism of the Clinically Relevant Drug-Drug Interaction between Cerivastatin and Gemfibrozil', *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 311: 228-36.

Shu, D., et al. 2022. 'Environmental tobacco smoke and carotid intima-media thickness in healthy children and adolescents: a systematic review', *Open Heart*, 9.

Silbernagel, G., et al. 2013. 'High intestinal cholesterol absorption is associated with cardiovascular disease and risk alleles in ABCG8 and ABO: evidence from the LURIC and YFS cohorts and from a meta-analysis', *J Am Coll Cardiol*, 62: 291-9.

Sinzinger, H., et al. 2004. 'Professional athletes suffering from familial hypercholesterolaemia rarely tolerate statin treatment because of muscular problems', *Br J Clin Pharmacol*, 57: 525-8.

Smalley, C. M., et al. 2008. 'A pilot study in the efficacy and safety of gemfibrozil in a pediatric population', *J Clin Lipidol*, 2: 106-11.

Smith, A. J., et al. 2016. 'Universal Cholesterol Screening in Childhood: A Systematic Review', *Acad Pediatr*, 16: 716-25.

Solera-Martínez, M., et al. 2021. 'High-Intensity Interval Training and Cardiometabolic Risk Factors in Children: A Meta-analysis', *Pediatrics*, 148.

Stanesby, O., et al. 2024. 'Tracking of serum lipid levels from childhood to adulthood: Systematic review and meta-analysis', *Atherosclerosis*, 391: 117482.

Stanger, O., et al. 2003. 'DACH-LIGA homocystein (german, austrian and swiss homocysteine society): consensus paper on the rational clinical use of homocysteine, folic acid and B-vitamins in cardiovascular and thrombotic diseases: guidelines and recommendations', *Clin Chem Lab Med*, 41: 1392-403.

Starc, T. J., et al. 1998. 'Greater dietary intake of simple carbohydrate is associated with lower concentrations of high-density-lipoprotein cholesterol in hypercholesterolemic children', *Am J Clin Nutr*, 67: 1147-54.

Stary, H. C. 1990. 'The sequence of cell and matrix changes in atherosclerotic lesions of coronary arteries in the first forty years of life', *Eur Heart J*, 11 Suppl E: 3-19.

Stein, E. A., et al. 1999. 'Efficacy and safety of lovastatin in adolescent males with heterozygous familial hypercholesterolemia: a randomized controlled trial', *Jama*, 281: 137-44.

Stein, E. A., et al. 2010. 'Colesevelam hydrochloride: efficacy and safety in pediatric subjects with heterozygous familial hypercholesterolemia', *J Pediatr*, 156: 231-6.e1-3.

Stein, Evan, et al. 2016. 'Efficacy and safety of gemcabene as add-on to stable statin therapy in hypercholesterolemic patients', *Journal of Clinical Lipidology*, 10: 1212-22.

Steinmetz, J., et al. 1981. 'Biological variations in hyperlipidemic children and adolescents treated with fenofibrate', *Clin Chim Acta*, 112: 43=53.

Strandkjær, N., et al. 2022. 'Lipoprotein(a) Levels at Birth and in Early Childhood: The COMPARE Study', *J Clin Endocrinol Metab*, 107: 324-35.

Stroes, E., et al. 2017. 'Diagnostic algorithm for familial chylomicronemia syndrome', *Atheroscler Suppl*, 23: 1-7.

Strong, J. P. 1991. 'The natural history of atherosclerosis in childhood', *Ann N Y Acad Sci*, 623: 9-15.

Sturm, A. C., et al. 2018. 'Clinical Genetic Testing for Familial Hypercholesterolemia: JACC Scientific Expert Panel', *J Am Coll Cardiol*, 72: 662-80.

Sturzebecher, P. E., et al. 2024. 'Lipoprotein(a) serum concentrations in children in relation to body mass index, age and sex', *Pediatr Res*, 96: 177-83.

Sultan, S. M., et al. 2014. 'Review of lipid and lipoprotein(a) abnormalities in childhood arterial ischemic stroke', *Int J Stroke*, 9: 79-87.

Sunil, B., et al. 2022. 'Childhood Hypertriglyceridemia: Is It Time for a New Approach?', *Curr Atheroscler Rep*, 24: 265-75.

Sunil, B., et al. 2021. 'Novel therapeutic targets and agents for pediatric dyslipidemia', *Ther Adv Endocrinol Metab*, 12: 20420188211058323.

Sustar, U., et al. 2022. 'Universal screening for familial hypercholesterolemia in 2 populations', *Genet Med*, 24: 2103-11.

Taghizadeh, E., et al. 2022. 'Genetics of Familial Combined Hyperlipidemia (FCHL) Disorder: An Update', *Biochemical Genetics*, 60: 453-81.

Taylor, C. J., et al. 1993. 'Familial hypercholesterolaemia: pilot study to identify children at risk', *J Clin Pathol*, 46: 730-3.

Tershakovec, A. M., et al. 1998. 'Growth of hypercholesterolemic children completing physician-initiated low-fat dietary intervention', *J Pediatr*, 133: 28-34.

Teupser, D., et al. 2010. 'Genetic regulation of serum phytosterol levels and risk of coronary artery disease', *Circ Cardiovasc Genet*, 3: 331-9.

The Writing Group for the DISC Collaborative Research Group. 1995. 'Efficacy and safety of lowering dietary intake of fat and cholesterol in children with elevated low-density lipoprotein cholesterol. The Dietary Intervention Study in Children (DISC). The Writing Group for the DISC Collaborative Research Group', *Jama*, 273: 1429-35.

Thierfelder, W., et al. 2007. '[Biochemical measures in the German Health Interview and Examination Survey for Children and Adolescents (KiGGS)]', *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz*, 50: 757-70.

Thorsson, B., et al. 2003. 'Systematic family screening for familial hypercholesterolemia in Iceland', *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 23: 335-8.

Tobik, K., et al. 2023. 'Parental Attitudes and Ideas Regarding Newborn Screening for Familial Hypercholesterolemia', *Matern Child Health J*, 27: 978-83.

Tolfrey, K., et al. 2000. 'The effect of aerobic exercise training on the lipid-lipoprotein profile of children and adolescents', *Sports Med*, 29: 99-112.

Tonstad, S. 1997. 'A rational approach to treating hypercholesterolaemia in children. Weighing the risks and benefits', *Drug Saf*, 16: 330-41.

Tonstad, S., et al. 1996. 'Efficacy and safety of cholestyramine therapy in peripubertal and prepubertal children with familial hypercholesterolemia', *J Pediatr*, 129: 42-9.

Tonstad, S., et al. 1998. 'The C677T mutation in the methylenetetrahydrofolate reductase gene predisposes to hyperhomocysteinemia in children with familial hypercholesterolemia treated with cholestyramine', *J Pediatr*, 132: 365-8.

Tonstad, S., et al. 1996. 'Low dose colestipol in adolescents with familial hypercholesterolaemia', *Arch Dis Child*, 74: 157-60.

Tornio, A., et al. 2017. 'Role of gemfibrozil as an inhibitor of CYP2C8 and membrane transporters', *Expert Opin Drug Metab Toxicol*, 13: 83-95.

Tribble, D. L., et al. 2008. 'Effects of fenofibrate and ezetimibe, both as monotherapy and in coadministration, on cholesterol mass within lipoprotein subfractions and low-density lipoprotein peak particle size in patients with mixed hyperlipidemia', *Metabolism*, 57: 796-801.

Trimarco, V., et al. 2022. 'High HDL (High-Density Lipoprotein) Cholesterol Increases Cardiovascular Risk in Hypertensive Patients', *Hypertension*, 79: 2355-63.

Truthmann, J., et al. 2024. 'Tracking of serum lipids from prepuberty to young adulthood: results from the KiGGS cohort study', *Lipids Health Dis*, 23: 421.

Tsai, H. H., et al. 2024. '"I don't think people should die young": perspectives of parents with children diagnosed with familial hypercholesterolemia', *J Community Genet*, 15: 549-58.

Tsubakio-Yamamoto, K., et al. 2010. 'Current therapy for patients with sitosterolemia--effect of ezetimibe on plant sterol metabolism', *J Atheroscler Thromb*, 17: 891-900.

Turck, D., et al. 2025. 'Safety of a change of specifications of phytosterols/phytostanols as a novel food pursuant to Regulation (EU) 2015/2283', *Efsa j*, 23: e9162.

Tuzcu, E. M., et al. 2001. 'High prevalence of coronary atherosclerosis in asymptomatic teenagers and young adults: evidence from intravascular ultrasound', *Circulation*, 103: 2705-10.

Umans-Eckenhausen, M. A., et al. 2001. 'Review of first 5 years of screening for familial hypercholesterolaemia in the Netherlands', *Lancet*, 357: 165-8.

Umans-Eckenhausen, M. A., et al. 2002. 'Low-density lipoprotein receptor gene mutations and cardiovascular risk in a large genetic cascade screening population', *Circulation*, 106: 3031-6.

Urbina, E. M., et al. 2009. 'Noninvasive assessment of subclinical atherosclerosis in children and adolescents: recommendations for standard assessment for clinical research: a scientific statement from the American Heart Association', *Hypertension*, 54: 919-50.

Urke, E. B., et al. 2019. 'Familial hypercholesterolemia and young patients' thoughts on own condition and treatment', *Patient Educ Couns*, 102: 1005-12.

US-Preventive-Services-Task-Force, et al. 2023. 'Screening for Lipid Disorders in Children and Adolescents: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement', *Jama*, 330: 253-60.

Vallejo-Vaz, Antonio J., et al. 2021. 'Global perspective of familial hypercholesterolaemia: a cross-sectional study from the EAS Familial Hypercholesterolaemia Studies Collaboration (FHSC)', *The Lancet*, 398: 1713-25.

van der Graaf, A., et al. 2008. 'Efficacy and safety of coadministration of ezetimibe and simvastatin in adolescents with heterozygous familial hypercholesterolemia', *J Am Coll Cardiol*, 52: 1421-9.

Van Maarle, M. C., et al. 2002. 'Follow up after a family based genetic screening programme for familial hypercholesterolaemia: is screening alone enough?', *Bmj*, 324: 1367-8.

Veit, L., et al. 2019. 'Sitosterolemia-10 years observation in two sisters', *JIMD Rep*, 48: 4-10.

Verduci, E., et al. 2014. 'Blood lipids profile in hyperlipidemic children undergoing different dietary long chain polyunsaturated supplementations: a preliminary clinical trial', *Int J Food Sci Nutr*, 65: 375-9.

Vergotine, J., et al. 2001. 'Clinical versus molecular diagnosis of heterozygous familial hypercholesterolaemia in the diverse South African population', *S Afr Med J*, 91: 1053-9.

Voight, B. F., et al. 2012. 'Plasma HDL cholesterol and risk of myocardial infarction: a mendelian randomisation study', *Lancet*, 380: 572-80.

von Eckardstein, A., et al. 2023. 'High-density lipoprotein revisited: biological functions and clinical relevance', *Eur Heart J*, 44: 1394-407.

von Eckardstein, Arnold, et al. 2022. 'High-density lipoprotein revisited: biological functions and clinical relevance', *European Heart Journal*, 44: 1394-407.

Vuorio, A., et al. 2019. 'Statins for children with familial hypercholesterolemia', *Cochrane Database Syst Rev*, 2019.

Wabitsch, M., et al. 2019. 'Evidenzbasierte (S3-) Leitlinie der Arbeitsgemeinschaft Adipositas im Kindes- und Jugendalter (AGA) der Deutschen Adipositas-Gesellschaft (DAG) und der Deutschen Gesellschaft für Kinder-und Jugendmedizin (DGKJ)'.

Wald, D. S., et al. 2016. 'Child-Parent Familial Hypercholesterolemia Screening in Primary Care', *N Engl J Med*, 375: 1628-37.

Wald, D. S., et al. 2011. 'Child-parent screening for familial hypercholesterolemia', *J Pediatr*, 159: 865-7.

Wang, M., et al. 2024. 'Synthesized economic evidence on the cost-effectiveness of screening familial hypercholesterolemia', *Glob Health Res Policy*, 9: 38.

Wang, S., et al. 2022. 'The relationship between lipoprotein(a) and risk of cardiovascular disease: a Mendelian randomization analysis', *Eur J Med Res*, 27: 211.

Watanabe, J., et al. 2020. 'Risk of cardiovascular disease with lipoprotein(a) in familial hypercholesterolemia: a review', *Arch Med Sci Atheroscler Dis*, 5: e148-e52.

Watts, G. F., et al. 2023. 'International Atherosclerosis Society guidance for implementing best practice in the care of familial hypercholesterolaemia', *Nature Reviews Cardiology.*

Watts, G. F., et al. 2015. 'Integrated guidance on the care of familial hypercholesterolaemia from the International FH Foundation', *Eur J Prev Cardiol*, 22: 849-54.

Watts, G. F., et al. 2021. 'Integrated Guidance for Enhancing the Care of Familial Hypercholesterolaemia in Australia', *Heart Lung Circ*, 30: 324-49.

Watts, G. F., et al. 2011. 'Familial hypercholesterolaemia: a model of care for Australasia', *Atheroscler Suppl*, 12: 221-63.

Watts, G. F., et al. 2012. 'A model of care for familial hypercholesterolaemia: key role for clinical biochemistry', *Clin Biochem Rev*, 33: 25-31.

Watts, G.F., et al. 2013. 'Intergrated Guidance on the Care of Familial Hypercholesterolaemia from the International FH Foundation', *IJCA*, 171: 309–25.

Webber, L. S., et al. 1991. 'Tracking of serum lipids and lipoproteins from childhood to adulthood. The Bogalusa Heart Study', *Am J Epidemiol*, 133: 884-99.

Wheeler, K. A., et al. 1985. 'Double blind trial of bezafibrate in familial hypercholesterolaemia', *Arch Dis Child*, 60: 34-7.

Widhalm, K., et al. 2011. 'Sudden death in a 4-year-old boy: a near-complete occlusion of the coronary artery caused by an aggressive low-density lipoprotein receptor mutation (W556R) in homozygous familial hypercholesterolemia', *J Pediatr*, 158: 167.

Wiegman, A., et al. 2015. 'Familial hypercholesterolaemia in children and adolescents: gaining decades of life by optimizing detection and treatment', *Eur Heart J*, 36: 2425-37.

Wiegman, A., et al. 2004. 'Efficacy and safety of statin therapy in children with familial hypercholesterolemia: a randomized controlled trial', *Jama*, 292: 331-7.

Wiegman, Albert, et al. 2004. 'Arterial intima-media thickness in children heterozygous for familial hypercholesterolaemia', *The Lancet*, 363: 369-70.

Wiegman, Albert, et al. 2024. 'Evinacumab for Pediatric Patients With Homozygous Familial Hypercholesterolemia', *Circulation*, 149: 343-53.

Wiegman, Albert, et al. 2024. 'Evolocumab treatment reduces carotid intima-media thickness in paediatric patients with heterozygous familial hypercholesterolaemia', *European journal of preventive cardiology*.

Williams, C. L., et al. 2002. 'Cardiovascular health in childhood: A statement for health professionals from the Committee on Atherosclerosis, Hypertension, and Obesity in the Young (AHOY) of the Council on Cardiovascular Disease in the Young, American Heart Association', *Circulation*, 106: 143-60.

Williams, L., et al. 2018. 'Familial chylomicronemia syndrome: Bringing to life dietary recommendations throughout the life span', *Journal of Clinical Lipidology*, 12(4): 908-19.

Wilson, D. P., et al. 2019. 'Use of Lipoprotein(a) in clinical practice: A biomarker whose time has come. A scientific statement from the National Lipid Association', *J Clin Lipidol*, 13: 374-92.

Wilson, J. M. G., et al. 1968. "Principles and practice of screening for disease. World Health Organization. ." In.: World Health Organization.

Windler, E., et al. 2023. 'Phytosterols and Cardiovascular Risk Evaluated against the Background of Phytosterolemia Cases-A German Expert Panel Statement', *Nutrients*, 15.

Wong, H., et al. 2013. 'Flaxseed in pediatric hyperlipidemia: a placebo-controlled, blinded, randomized clinical trial of dietary flaxseed supplementation for children and adolescents with hypercholesterolemia', *JAMA Pediatr*, 167: 708-13.

World Health Organization (WHO). 2015. 'Interim report: placing people and communities at the centre of health services: WHO global strategy on integrated people-centred health services 2016-2026: executive summary.', World Health Organization., Accessed 20.02.2026. *https://iris.who.int/handle/10665/180984*.

World Health Organization (WHO). 2023. "Saturated fatty acid and trans-fatty acid intake for adults and children: WHO guideline." In. Geneva: World Health Organization.

World Health Organization (WHO). 2024. 'World Health Organization. Physical activity', Accessed 08.03.2025. *https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/physical-activity*.

World Health Organization (WHO), Kopenhagen: WHO-Regionalbüro für Europa. 2020. 'Vorsorgeuntersuchung und Screening: ein kurzer Leitfaden. Wirksamkeit erhöhen, Nutzen maximieren und Schaden minimieren [Screening programmes: a short guide. Increase effectiveness, maximize benefits and minimize harm]'.

Wu, F., et al. 2024. 'Non-High-Density Lipoprotein Cholesterol Levels From Childhood to Adulthood and Cardiovascular Disease Events', *Jama*, 331: 1834-44.

Wu, F., et al. 2024. 'Childhood Non-HDL Cholesterol and LDL Cholesterol and Adult Atherosclerotic Cardiovascular Events', *Circulation*, 149: 217-26.

Wurtmann, E., et al. 2018. 'Risk Communication in Families of Children with Familial Hypercholesterolemia: Identifying Motivators and Barriers to Cascade Screening to Improve Diagnosis at a Single Medical Center', *J Genet Couns*.

Xiao, Guoguang, et al. 2024. 'Efficacy and Safety of Evolocumab and Alirocumab as PCSK9 Inhibitors in Pediatric Patients with Familial Hypercholesterolemia: A Systematic Review and Meta-Analysis', *Medicina (Kaunas, Lithuania)*, 60.

Yadav, D., et al. 2003. 'Issues in hyperlipidemic pancreatitis', *J Clin Gastroenterol*, 36: 54-62.

Yeang, C., et al. 2022. 'Effect of Pelacarsen on Lipoprotein(a) Cholesterol and Corrected Low-Density Lipoprotein Cholesterol', *J Am Coll Cardiol*, 79: 1035-46.

Yeung, J., et al. 2021. 'Familial hypercholesterolaemia: Experience of a tertiary paediatric lipid clinic', *J Paediatr Child Health*, 57: 1201-07.

Yi, S. W., et al. 2021. 'High-density lipoprotein cholesterol and all-cause mortality by sex and age: a prospective cohort study among 15.8 million adults', *Int J Epidemiol*, 50: 902-13.

Zeng, L., et al. 2022. 'Cis-epistasis at the LPA locus and risk of cardiovascular diseases', *Cardiovasc Res*, 118: 1088-102.

Zhang, G., et al. 2023. 'Association between extremely high-density lipoprotein cholesterol and adverse cardiovascular outcomes: a systematic review and meta-analysis', *Front Cardiovasc Med*, 10: 1201107.

Zhang, Y., et al. 2024. 'Familial Hypercholesterolemia Variant and Cardiovascular Risk in Individuals With Elevated Cholesterol', *JAMA Cardiol*, 9: 263-71.

Zhong, G. C., et al. 2020. 'HDL-C is associated with mortality from all causes, cardiovascular disease and cancer in a J-shaped dose-response fashion: a pooled analysis of 37 prospective cohort studies', *Eur J Prev Cardiol*, 27: 1187-203.

Zieske, A. W., et al. 2002. 'Natural history and risk factors of atherosclerosis in children and youth: the PDAY study', *Pediatr Pathol Mol Med*, 21: 213-37.

Zimmermann, A., et al. 2010. 'Hyperlipoproteinämien.' in H.K. Biesalski, et al. (eds.), *Ernährungsmedizin* (Thieme: Stuttgart).

publiziert bei:

AWMF online
Das Portal der wissenschaftlichen Medizin

DGKJ
Deutsche Gesellschaft
für Kinder- und Jugendmedizin e.V.

AWMF-Register Nr.	27–068	Klasse:	S3

S3-Leitlinie zur Diagnostik und Therapie von Hyperlipidämie bei Kindern und Jugendlichen

Leitlinienreport

Korrespondenzanschrift:

Prof. Dr. Dr. h.c. Berthold Koletzko

Dr. von Haunersches Kinderspital, LMU Klinikum München

Lindwurmstraße 4, 80337 München

office.koletzko@med.lmu.de

Das dieser Veröffentlichung zugrundliegende Projekt Hyperlip-Kid wurde mit Mitteln des Innovationsausschusses beim Gemeinsamen Bundesausschuss unter dem Förderkennzeichen 01VSF23011 gefördert.

Herausgebende

Federführende Fachgesellschaft
Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin e.V. (DGKJ)
Chausseestr. 128/129 | 10115 Berlin
Tel. +49 30 3087779-17 | Fax +49 30 3087779-99
office@dgkj.de

Mit-federführende Fachgesellschaften
Gesellschaft für Angeborene Stoffwechselstörungen e.V. (GfAS, vormals APS)
c/o Geschäftsstelle der Deutschen Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin e.V. (DGKJ)
Chausseestr. 128/129 | 10115 Berlin
Tel. +43 512 890438 700
gfas@studio12.co.at

Deutsche Gesellschaft für Lipidologie e. V. (DGFL) - Lipid-Liga
Kuhgasse 9 | 63571 Gelnhausen
Tel. +49 6051 4 90 84 – 18 | Fax +49 6051 4 90 84 – 22 18
info@lipid-liga.de

Weitere beteiligte Fachgesellschaften und Verbände

- Arbeitsgemeinschaft für Pädiatrische Diätetik (APD)
- Berufsverband der Kinder- und Jugendärzt*innen e.V. (BVKJ)
- Deutsche Gesellschaft für Ernährung e.V. (DGE)
- Deutsche Gesellschaft für Pädiatrische Kardiologie und Angeborene Herzfehler e.V. (DGPK)
- Deutsche Gesellschaft für Humangenetik e.V. (GfH)
- Deutsche Gesellschaft für Kardiologie - Herz- und Kreislaufforschung e.V. (DGK)
- Deutsche Gesellschaft für Ernährungsmedizin e.V. (DGEM)
- Deutsche Gesellschaft für Kinderendokrinologie und -Diabetologie e.V. (DGKED)
- Deutsche Gesellschaft für Fettwissenschaft e.V. (DGF)
- Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin e.V. (DEGAM)
- Deutsche Gesellschaft für Sportmedizin und Prävention e.V. (DGSP)
- Gesellschaft für Pädiatrische Gastroenterologie und Ernährung e.V. (GPGE)
- Gesellschaft für Pädiatrische Radiologie e.V. (GPR)
- Österreichische Gesellschaft für Kinder- und Jugendheilkunde (ÖGKJ)
- Schweizerische Gesellschaft für Pädiatrie (SGP)

- Patientenorganisation für Patienten mit Familiärer Hypercholesterinämie oder anderen schweren genetischen Fettstoffwechselstörungen (CholCo e.V.)
- Österreichische Patientenorganisation für Patienten mit Familiärer Hypercholesterinämie oder verwandten genetisch bedingten Stoffwechselstörungen e.V. (FHchol Austria)

Bitte wie folgt zitieren:

Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin e.V. (DGKJ)

Leitlinienreport der S3-Leitlinie zur Diagnostik und Therapie von Hyperlipidämie bei Kindern und Jugendlichen

Version 2.1, 25.08.2026

Verfügbar unter: https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/027-068

Zugriff am (Datum): 25.08.2026

Inhaltsverzeichnis

Herausgebende **2**

Inhaltsverzeichnis **4**

Tabellenverzeichnis **7**

Abbildungsverzeichnis **8**

Abkürzungsverzeichnis **9**

1. Informationen zur Leitlinie **10**

2. Geltungsbereich und Zweck **10**

2.1 Zielsetzung und Fragestellung 10

2.2 Versorgungsbereich 10

2.3 Patientenzielgruppe 11

2.4 Adressaten 11

2.5 Dokumente zu dieser Leitlinie 11

3. Wichtige Forschungsfragen **11**

3.1 PICO-Fragen 12

3.1.1 PICO-Frage 1 - Was sind die aktuellen Leitlinien für Screening, Diagnose und Behandlung von Lipidstoffwechselstörungen im Kindes- und Jugendalter? 12

3.1.2 PICO-Frage 2 - Welchen Nutzen und/oder Nachteile oder Schäden haben ein populationsweites Screening oder ein selektives Screening auf familiäre Hypercholesterinämie oder multifaktorielle Dyslipidämie im Kindes- und Jugendalter im Vergleich zu keinem Screening? 13

3.1.3 PICO-Frage 3 - Welchen Nutzen und Nachteile oder Schäden hat die Behandlung der familiären Hypercholesterinämie oder einer multifaktoriellen Dyslipidämie bei Kindern und Jugendlichen im Vergleich zu keiner Behandlung oder zur Regelversorgung? 13

3.4 Kontextfragen 13

3.4.1 Kontextfrage 1: „Welche Assoziation besteht zwischen Serumlipiden oder Atherosklerose-Markern im Kindesalter und gesundheitlichen Folgen im Erwachsenenalter?“ 14

3.4.2 Kontextfrage 2: „Welcher Anteil von Kindern und Jugendlichen mit familiärer Hypercholesterinämie (FH) und einer Indikation für eine medikamentöse Therapie erhält innerhalb der ersten Jahre nach der Diagnose bzw. im Kindesalter eine lipidsenkende medikamentöse Therapie?“ 14

3.4.3 Kontextfrage 3: „Wie ist die langfristige Adhärenz zu einer lipidsenkenden Therapie bei Kindern und Jugendlichen mit FH und einer Indikation für eine medikamentöse Therapie?“ 14
3.4.4 Kontextfrage 4: „Welche persönlichen und familiären Präferenzen bestehen hinsichtlich des Beginns einer medikamentösen Therapie im Kindesalter bei Kindern und Jugendlichen mit diagnostizierter familiärer Hypercholesterinämie?“ 15
3.4.5 Kontextfrage 5: „Welche persönlichen und familiären Präferenzen bestehen für ein Screening zur Frühidentifikation der familiären Hypercholesterinämie bei Kindern und Jugendlichen?“ 15
3.5 Ergänzende wissenschaftliche Evidenzsuche und Evidenz-zusammenfassung während der Konsentierung 15
3.5.1 Zusatzfrage 1: „Was ist die Kosten-Effektivität eines populationsweiten Lipidscreenings?“ 15
3.5.2 Zusatzfrage 2: „Erhöht eine Exposition mit Statinen in der Schwangerschaft im Vergleich zu keiner Exposition mit Statinen das Risiko für unerwünschte Schwangerschafts-komplikationen, z. B. Fehlbildungen, Fehlgeburten oder Frühgeburten?“ 15
3.5.3 Zusatzfrage 3: „Haben Betroffenen mit familiärer Hypercholesterinämie (FH) und gleichzeitig vorliegender Leberverfettung oder pathologischen Leberquantifizierungsbefunden (z. B. in Sonografie oder MRT) ein höheres Risiko für Komplikationen oder eine ungünstigere Krankheitsentwicklung im Vergleich zu Betroffenen mit FH ohne solche Befunde?“ 15
4. Zusammensetzung der Leitliniengruppe 15
4.1 Leitlinienkoordination 15
4.2 Leitliniensekretariat 16
4.3 Beteiligte Fachgesellschaften und Organisationen 16
4.3.1 Mitglieder der Leitliniengruppe 2015 und 2025 16
4.3.2 Beteiligte Fachgesellschaften und Organisationen an der LL-Entwicklung und -Aktualisierung 2025 18
4.4 Patientenbeteiligung 20
4.5 Methodische Begleitung 21
5. Information zu dieser Leitlinie 21
5.1 Methodische Grundlagen 21
5.2 Systematische Recherche und Auswahl der Evidenz 22
5.3 Kritische Bewertung der Evidenz 23
5.4 Strukturierte Konsensfindung 24

5.4.1 Bildung von themenbezogenen Arbeitsgruppen 25
5.4.2 Online-Vorabstimmung vor der Konsensuskonferenz im März 2025 26
5.4.3 Online-Konsensuskonferenzen 27
5.5 Empfehlungsgraduierung 28
5.5.1 Formulierung evidenzbasierter Empfehlungen 28
5.5.2 Formulierung Expertenkonsensus-basierter Empfehlungen 29
5.6 Feststellung der Konsensstärke 29
6. Redaktionelle Unabhängigkeit 30
6.1 Finanzierung der Leitlinie 30
6.2 Darlegung von Interessen 31
6.3 Umgang mit Interessenkonflikten 31
7. Externe Begutachtung und Verabschiedung 34
8. Verbreitung und Implementierung 35
8.1 Verbreitung 35
8.2 Implementierung 36
8.2.1 Förderliche Faktoren (Facilitators) 37
8.2.2 Hinderliche Faktoren (Barriers) 37
8.3 Messkriterien für die Bewertung der Prozess - und / oder Ergebnisqualität der Leitlinie: Qualitätsziele, Qualitätsindikatoren 39
9. Gültigkeitsdauer und Aktualisierungsverfahren 39
9.1 Datum der letzten inhaltlichen Überarbeitung und Status 39
9.2 Aktualisierungsverfahren 39
10. Forschungsfragen 40
Anhänge 41
Anhang A: Tabelle zur Erklärung von Interessen und Umgang mit Interessenkonflikten, Stand: August 2025 42
Anhang B: Bewertung der Kriterien nach Wilson und Jungner für ein populationsweites Screening auf HeFH bei Kindern im Alter von 5 bis 11 Jahren durch den DGKJ-Vorstand und durch die Leitlinienkoordinationsgruppe 65
Anhang C: Einreichung zur Publikation bei der AWMF 70
Literaturverzeichnis 72

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Mitglieder der Leitliniengruppe 17

Tabelle 2: Mandatstragenden und ihre Stellvertretenden der beteiligten Fachgesellschaften und Organisationen - Aktualisierung 2025 19

Tabelle 3: Themenbezogene Arbeitsgruppen 25

Tabelle 4: Dreistufiges Schema zur Graduierung von Empfehlungen 29

Tabelle 5: Feststellung der Konsensstärke 30

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Interpretation der vier Stufen der Vertrauenswürdigkeit (Evidenzqualität) nach GRADE-Ansatz. Quelle: Cochrane Deutschland Stiftung und GRADE-Working group (Schünemann et al. 2013) 24

Abbildung 2: Von der Evidenz zur Empfehlung 28

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Erläuterung
AGREE II	Appraisal of Guidelines for Research & Evaluation II
AMSTAR 2	A Measurement Tool to Assess Systematic Reviews 2
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften
CAD	Coronary artery disease
CVD	Cardiovascular disease
DEGAM	Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin
DGKJ	Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin e.V.
DGSP	Deutsche Gesellschaft für Sportmedizin und Prävention
EAS	European Atherosclerosis Society
FH	Familiäre Hypercholesterinämie
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GRADE	Grading of Recommendations Assessment, Development, and Evaluation
HDL-C	High Density Lipoprotein Cholesterin
HeFH	heterozygote familiäre Hypercholesterinämie
HoFH	homozygote familiäre Hypercholesterinämie
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
LDL-C	Low-Density-Lipoprotein-Cholesterin
Lp(a)	Lipoprotein(a)
MFD	Multifaktorielle Dyslipidämie
NICE	National Institute of Clinical Excellence
NIH-Verfahren	Verfahren der Amerikanischen National Institutes of Health
Non-HDL-C	Non-High Density Lipoprotein Cholesterin
PCSK9	Proprotein-Konvertase Subtilisin Kexin Typ 9
PICO	Patient, Intervention, Comparison, Outcome
RCT	Randomized Controlled Trial
SÜ	Systematische Übersichtsarbeit
TC	Total Cholesterin
USPSTF	United States Preventive Services Task Force

1. Informationen zur Leitlinie

Die S3-Leitlinie zur Diagnostik und Therapie von Hyperlipidämien bei Kindern und Jugendlichen mit AWMF-Registernummer 027–068 wurde im Jahr 2015 erstmals als S2k-Leitlinie (konsensbasierte Leitlinie) erstellt und im Jahr 2025 umfassend aktualisiert sowie methodisch auf das S3-Niveau (evidenzbasierte Leitlinie) hochgestuft. Grundlage dieser Überarbeitung war eine systematische Literaturrecherche und Evidenzbewertung sowie eine strukturierte Konsensfindung durch eine interdisziplinäre Expertengruppe.

An der Leitlinienentwicklung beteiligten sich Mandatstragenden aus 20 Fachgesellschaften, sowohl aus der Pädiatrie als auch aus der Erwachsenenmedizin. Die Aktualisierung und Aufwertung erfolgten in enger Kooperation mit Fachgesellschaften aus Deutschland, Österreich und der Schweiz, sodass die Leitlinie im deutschsprachigen Raum Anwendung finden kann.

Diese S3-Leitlinie wurde federführend von der Deutschen Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin e. V. (DGKJ) in Zusammenarbeit mit der Gesellschaft für Angeborene Stoffwechselstörungen e. V. (GfAS, vormals APS) sowie der Deutschen Gesellschaft für Lipidologie e. V. (DGFL, Lipid-Liga) entwickelt. Die Aktualisierung und Überarbeitung erfolgten im Rahmen des Projekts HyperlipKid und wurden mit Mitteln des Innovationsausschusses beim Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) gefördert (Förderkennzeichen 01VSF23011). Die Leitlinienentwicklung wurde durch die Stiftung Kindergesundheit München (*www.kindergesundheit.de*) durchgeführt.

2. Geltungsbereich und Zweck

2.1 Zielsetzung und Fragestellung

Hauptziel ist die Aktualisierung und Überarbeitung der 2015 veröffentlichten „S2k-Leitlinien zur Diagnostik und Therapie von Hyperlipidämie bei Kindern und Jugendlichen“ mit Aufwertung auf S3-Leitlinienniveau (evidenz- und konsensbasierte Leitlinie), um evidenzbasierte Empfehlungen zu Screening, Diagnostik und Therapie von Kindern und Jugendlichen mit primär genetischen und sekundären Hyperlipidämien zu erarbeiten. Dies soll zur Orientierung für Kinderärzte und Kinderärztinnen, Allgemeinärzte und Allgemeinärztinnen und andere Ärzte und Ärztinnen, die Kinder und Jugendliche betreuen, dienen.

2.2 Versorgungsbereich

Diese Leitlinien decken die Bereiche Prävention, Früherkennung, Diagnostik und Therapie ab und können ambulant, stationär sowie teilstationär angewendet werden. Die Anwendung der Leitlinien ist sowohl für die primärärztliche als auch für die spezialärztliche Versorgung vorgesehen.

2.3 Patientenzielgruppe

Die Patientenzielgruppe der Leitlinien sind Kinder und Jugendliche mit primär genetischen und sekundären Hyperlipidämien.

Ein populationsweites Screening, das in den Leitlinien thematisiert wurde, richtet sich an asymptomatische Kinder und Jugendliche in der Bevölkerung.

2.4 Adressaten

Die Adressaten der Leitlinien sind Kinderärztinnen und Kinderärzte sowie Allgemeinärztinnen und Allgemeinärzte und andere Ärztinnen und Ärzte, welche Kinder und Jugendliche mit Hyperlipidämie bzw. Verdacht auf Hyperlipidämie betreuen und an dieser Leitlinie beteiligt waren.

2.5 Dokumente zu dieser Leitlinie

Die vollständigen Dokumente einer Leitlinie umfassen:

- Leitlinie mit Angaben zu Geltungsbereich, Zweck, Grundlagen, Empfehlungen sowie den Hintergrundtexten zu den Empfehlungen,
- Leitlinienreport mit Angaben zu Interessen und zur Bewertung sowie zum Umgang mit Interessenkonflikten,
- Evidenzreport mit Angaben zur systematischen Literaturrecherche, Literaturauswahl, und Evidenzbewertung (Evidenztabellen).

3. Wichtige Forschungsfragen

In der ersten Sitzung am 20.02.2024 wurden Vorschläge für Forschungsfragen nach dem PICO-Schema (primäre PICO-Fragen) vorgestellt, welche die Projektkoordinatoren in Zusammenarbeit mit dem wissenschaftlichen Team und der Leitlinienberatung der AWMF erarbeiteten. Nach der ersten Sitzung mit den Leitlinienmitgliedern wurden diese Forschungsfragen entsprechend der Anmerkungen und Kommentare der Leitlinienmitglieder überarbeitet und allen Mitgliedern der Leitliniengruppe zugesandt.

Von März bis Juni 2024 fand die Abstimmung über die Vorschläge für die Forschungsfragen statt. Die letzten Kommentare und Abstimmungen der wenigen Leitlinienmitglieder wurden bis zum 20.09.2024 gesammelt und eingearbeitet. Insgesamt haben 85% (29/34) der Leitlinienmitglieder aus 19 Fachgesellschaften abgestimmt und Kommentare abgegeben, darunter zwei Patientenvertreter (Cholesterin Co e.V. Deutschland und FHchol Austria). Von den 29 Mandatstragenden aus 19 Fachgesellschaften hat die große Mehrheit (≈80%) den Vorschlägen zu den primären PICO-Fragen zugestimmt. Nach den Kriterien der AWMF wurde damit ein Konsens erreicht. Alle Kommentare und Anmerkungen der Mitglieder wurden sorgfältig geprüft und in den folgenden Arbeitsschritten berücksichtigt. Die Formulierung der primären PICO-Fragen wurde auf der Grundlage der Kommentare und Anmerkungen der Leitlinienmitglieder überarbeitet. Darüber hinaus wurden die Kontextfragen erneut definiert

und relevante Kontextfragen, die von den Leitlinienmitgliedern vorgeschlagen wurden, hinzugefügt.

Zu jeder Überprüfung der jeweiligen PICO-Fragen wurde ein Protokoll erstellt, das die Suchstrategie, die Ein- und Ausschlusskriterien, die Datenextraktion, die Datensynthese sowie die Evidenzbewertung beschreibt. Diese Protokolle wurden in PROSPERO (*https://www.crd.york.ac.uk/prospero/*) registriert und publiziert (s. Evidenzreport).

3.1 PICO-Fragen

3.1.1 PICO-Frage 1 - Was sind die aktuellen Leitlinien für Screening, Diagnose und Behandlung von Lipidstoffwechselstörungen im Kindes- und Jugendalter?

Das Ziel der vorliegenden systematischen Übersichtsarbeit (SÜ) ist die Zusammenfassung und Bewertung der aktuellen Leitlinien für Screening, Diagnose und Behandlung von Lipidstoffwechselstörungen im Kindes- und Jugendalter.

Die Methodik der SÜ zur Überprüfung der PICO-Frage 1 sowie deren Ergebnisse und Bewertung wurden im Evidenzbericht detailliert dargestellt (s. Evidenzreport).

Die SÜ von klinischen Leitlinien wurde durch Datenextraktion und Zusammenfassung von Empfehlungen folgende Fragen berücksichtigt, sofern sie in den klinischen Leitlinien verfügbar sind:

1. **Zur Unterstützung der Entwicklung von Screening-Algorithmen:**
   - Welche Effektivität haben verschiedene Strategien (oder deren Kombinationen) zur systematischen Verbesserung der Identifikation von Kindern mit familiärer Hypercholesterinämie im Vergleich zu zufälligen und nicht systematischen Strategien?
2. **Zur Unterstützung der Entwicklung von diagnostischen Algorithmen**
   - Welche Grenzwerte können sinnvollerweise zur Diagnose von Lipidstoffwechselstörungen/ Dyslipidämie/ abnormalen Lipid- bzw. Lipoproteinerhöhungen bei Kindern und Jugendlichen verwendet werden?
   - Was sind die Diagnosekriterien für familiäre Hypercholesterinämie bei Kindern und Jugendlichen?
   - Wie hoch ist die diagnostische Genauigkeit für Serumlipide (z. B. Gesamtcholesterin, LDL-Cholesterin, HDL-Cholesterin, Triglyceride oder Non-HDL-Cholesterin) oder der klinischen Kriterien zur Diagnose einer familiären Hypercholesterinämie im Vergleich zu einer familiären Hypercholesterinämie, die durch eine genetische Untersuchung oder andere etablierte diagnostische Kriterien für familiäre Hypercholesterinämie festgestellt wurde?
3. **Zur Unterstützung der Entwicklung von Therapiealgorithmen**
   - Welche Kriterien (z. B. Lipidwerte, klinische Kriterien) können sinnvollerweise als Grundlage dienen, um den Beginn einer medikamentösen Therapie bei Kindern

und Jugendlichen mit familiärer Hypercholesterinämie und multifaktoriellen Fettstoffwechselstörungen zu empfehlen?

- Was sind angemessene Zielwerte (LDL-C Zielwerte) bei Kindern und Jugendlichen mit familiärer Hypercholesterinämie und multifaktoriellen Lipidstoffwechselstörungen?

4. **Lp(a)**
   - Was sind die klinischen Komplikationen eines erhöhten Lp(a)-Serumspiegels?
   - Führt die Bestimmung von Serumlipoprotein (a) zu einer Verbesserung der Risikostratifizierung, Diagnose und Behandlung von Dyslipidämie?

3.1.2 PICO-Frage 2 - Welchen Nutzen und/oder Nachteile oder Schäden haben ein populationsweites Screening oder ein selektives Screening auf familiäre Hypercholesterinämie oder multifaktorielle Dyslipidämie im Kindes- und Jugendalter im Vergleich zu keinem Screening?

Das Ziel der vorliegenden systematischen Übersichtsarbeit (SÜ) ist die Zusammenfassung und Bewertung der Evidenz aus SÜ zum potenziellen Nutzen und möglichen Schäden eines populationsweiten oder selektiven Screenings auf familiäre Hypercholesterinämie (FH) oder multifaktorielle Dyslipidämie (MFD) bei Kindern und Jugendlichen im Vergleich zu keinem Screening.

Die Methodik der SÜ zur Beantwortung der PICO-Frage 2 sowie die daraus abgeleiteten Ergebnisse und deren Bewertung sind im Evidenzbericht umfassend dargestellt (s. Evidenzreport).

3.1.3 PICO-Frage 3 - Welchen Nutzen und Nachteile oder Schäden hat die Behandlung der familiären Hypercholesterinämie oder einer multifaktoriellen Dyslipidämie bei Kindern und Jugendlichen im Vergleich zu keiner Behandlung oder zur Regelversorgung?

Das Ziel der vorliegenden Überprüfung ist die Zusammenfassung und Bewertung der Evidenz aus SÜ zum Nutzen und Schäden einer Behandlung für familiäre Hypercholesterinämie (FH) oder eine multifaktorielle Dyslipidämie (MFD) mit Verhaltensinterventionen, lipidsenkenden Medikamenten, und anderen Behandlungsmaßnahmen bei Kindern und Jugendlichen im Vergleich zu keiner Behandlung oder der Standardversorgung.

Die Methodik der SÜ zur Beantwortung der PICO-Frage 3 sowie deren Ergebnisse und Bewertung wurden im Evidenzbericht ausführlich dargestellt (s. Evidenzreport).

3.4 Kontextfragen

Ergänzend zu den systematisch untersuchten Hauptfragestellungen (PICO-Fragen) haben wir kontextbezogene Fragen (Kontextfragen) einbezogen, um eine umfassende Interpretation der Evidenz zu ermöglichen. Kontextfragen gehen von Überlegungen hervor, die sich aus der verfügbaren Literatur der klinischen Studien möglicherweise nicht ohne Weiteres beantworten lassen.

Kontextfragen wurden nicht systematisch überprüft. Die Evidenz zu den Kontextfragen wurde anhand einer durchgeführten Literaturrecherche in bibliografischen Literaturdatenbanken, gezielter Zusatzrecherchen sowie der Sichtung von Referenzlisten relevanter Artikel ermittelt. Ein Best-Evidence-Ansatz wurde genutzt, um robuste und praxisrelevante Evidenz zu identifizieren.

Die Vorgehensweise zur Beantwortung der Kontextfragen sowie deren Ergebnisse wurden im Evidenzbericht ausführlich dargestellt (s. Evidenzreport).

3.4.1 Kontextfrage 1: „Welche Assoziation besteht zwischen Serumlipiden oder Atherosklerose-Markern im Kindesalter und gesundheitlichen Folgen im Erwachsenenalter?“

Sofern Evidenz vorhanden ist, werden folgende Aspekte berücksichtigt:

- Diagnostizierte Erkrankung (insbesondere FH)
- Behandlungsmaßnahmen
- Geschlecht und soziodemografische Faktoren

3.4.2 Kontextfrage 2: „Welcher Anteil von Kindern und Jugendlichen mit familiärer Hypercholesterinämie (FH) und einer Indikation für eine medikamentöse Therapie erhält innerhalb der ersten Jahre nach der Diagnose bzw. im Kindesalter eine lipidsenkende medikamentöse Therapie?“

Sofern Evidenz vorhanden ist, werden folgende Untergruppen berücksichtigt:

- Kinder und Jugendliche mit FH, identifiziert durch populationsweites gegen Kaskaden-Screening
- Kinder und Jugendliche mit FH, diagnostiziert anhand genetischer vs. klinischer Kriterien
- Kinder und Jugendliche mit FH in der Primär- oder Spezialversorgung

3.4.3 Kontextfrage 3: „Wie ist die langfristige Adhärenz zu einer lipidsenkenden Therapie bei Kindern und Jugendlichen mit FH und einer Indikation für eine medikamentöse Therapie?“

Sofern Evidenz vorhanden ist, werden folgende Untergruppen berücksichtigt:

- Kinder und Jugendliche mit FH, identifiziert durch populationsweites vs. Kaskaden-Screening
- Kinder und Jugendliche mit FH, diagnostiziert anhand genetischer vs. klinischer Kriterien
- Kinder und Jugendliche mit FH in der primärärztlichen vs. spezialärztlichen Versorgung

3.4.4 Kontextfrage 4: „Welche persönlichen und familiären Präferenzen bestehen hinsichtlich des Beginns einer medikamentösen Therapie im Kindesalter bei Kindern und Jugendlichen mit diagnostizierter familiärer Hypercholesterinämie?“

3.4.5 Kontextfrage 5: „Welche persönlichen und familiären Präferenzen bestehen für ein Screening zur Frühidentifikation der familiären Hypercholesterinämie bei Kindern und Jugendlichen?“

3.5 Ergänzende wissenschaftliche Evidenzsuche und Evidenz-zusammenfassung während der Konsentierung

Ergänzend zu den wissenschaftlichen Hauptforschungsfragen (primäre PICO-Fragen) und Kontextfragen wurde eine Suche und Zusammenfassung der Evidenz zu spezifischen Fragestellungen beziehungsweise Themen durchgeführt, die im Rahmen der Konsentierung entstanden sind. Diese Evidenzsuche und -synthese erfolgten nicht systematisch, und die Evidenzqualität wurde nicht nach dem GRADE-Ansatz bewertet, da sie ausschließlich der Unterstützung der Konsensusdiskussion der Expertinnen und Experten dienten.

Die Vorgehensweise dieser zusätzlichen Evidenzsuche und -zusammenfassung wurde im Evidenzbericht ausführlich dargestellt (s. Evidenzreport).

3.5.1 Zusatzfrage 1: „Was ist die Kosten-Effektivität eines populationsweiten Lipidscreenings?“

3.5.2 Zusatzfrage 2: „Erhöht eine Exposition mit Statinen in der Schwangerschaft im Vergleich zu keiner Exposition mit Statinen das Risiko für unerwünschte Schwangerschafts-komplikationen, z. B. Fehlbildungen, Fehlgeburten oder Frühgeburten?“

3.5.3 Zusatzfrage 3: „Haben Betroffenen mit familiärer Hypercholesterinämie (FH) und gleichzeitig vorliegender Leberverfettung oder pathologischen Leberquantifizierungsbefunden (z. B. in Sonografie oder MRT) ein höheres Risiko für Komplikationen oder eine ungünstigere Krankheitsentwicklung im Vergleich zu Betroffenen mit FH ohne solche Befunde?“

4. Zusammensetzung der Leitliniengruppe

4.1 Leitlinienkoordination

Prof. Dr. med. Dr. h.c. mult. Berthold Koletzko (DGKJ, GfAS [vormals APS])

Dr. von Haunersches Kinderspital, LMU Klinikum München
Lindwurmstraße 4
80337 München
office.koletzko@med.lmu.de

Prof. Dr. med. Johannes Häberle (GfAS [vormals APS])

Universitäts-Kinderspital Zürich - Eleonorenstiftung
Lenggstrasse 30
8008 Zürich

Dr. Juliane Grünzner, München (DGFL)

Integriertes Sozialpädiatrisches Zentrum – iSPZ Hauner MUC
LMU-Zentrum für Entwicklung und komplex chronisch kranke Kinder
im Dr. von Haunerschen Kinderspital, LMU Klinikum München
Lindwurmstraße 4
80337 München

4.2 Leitliniensekretariat

Leitliniensekretariat

Dr. Thu Giang Le Thi (Methodikerin)
Dr. Bernadeta Patro-Golab (Methodikerin, DGKJ)
Stiftung Kindergesundheit
c/o Dr. von Haunersches Kinderspital, LMU Universitätsklinikum München
Lindwurmstraße 4
80337 München

Organisatorische Unterstützung

Frau Melanie Hillenbrand
Frau Leonie Petzke
Dr. Gudrun Noleppa
Geschäftsstelle der Deutschen Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin e.V (DGKJ)
Chausseestr. 128/129 | 10115 Berlin
Tel. +49 30 3087779-17 | Fax +49 30 3087779-99
office@dgkj.de

4.3 Beteiligte Fachgesellschaften und Organisationen

4.3.1 Mitglieder der Leitliniengruppe 2015 und 2025

Die Mandatstragenden, die an der Ersterstellung der Leitlinie 2015 sowie an der Aktualisierung 2025 beteiligt waren, werden in der folgenden Tabelle aufgeführt.

Tabelle 1: Mitglieder der Leitliniengruppe

Mandatstragende	Fachgesellschaft/ Organisation	Zeitraum
Prof. Dr. med. Berthold Koletzko	DGKJ	Ersterstellung 2015, Aktualisierung 2025
Prof. Dr. Joachim Kreuder	DGKJ	Aktualisierung 2025
Dr. Bernadeta Patro-Golab	DGKJ	Aktualisierung 2025
Prof. Dr. Johannes Häberle	GfAS, vormals APS	Aktualisierung 2025
Prof. Dr. Clemens Kamrath	GfAS, vormals APS	Aktualisierung 2025
Dr. Marianne Becker	GfAS, vormals APS	Aktualisierung 2025
Dr. Juliane Grünzner	DGFL	Aktualisierung 2025
Dr. Anja Vogt	DGFL	Aktualisierung 2025
Dr. Georg Leipold	DGPK	Aktualisierung 2025
Prof. Dr. Renate Oberhoffer-Fritz	DGPK	Ersterstellung 2015, Aktualisierung 2025
Dr. Christian Schlein	GfH	Aktualisierung 2025
Prof. Dr. Hans-Joachim Mentzel	GPR	Aktualisierung 2025
Prof. Dr. Ulrich Laufs	DGK	Aktualisierung 2025
Prof. Dr. Heribert Schunkert	DGK	Aktualisierung 2025
PD Dr. Frank Jochum	DGEM	Aktualisierung 2025
Prof. Dr. Olga Kordonouri	DGKED	Aktualisierung 2025
Prof. Dr. Susanne Bechtold-Dalla Pozza	DGKED	Aktualisierung 2025
Dr. Stefan Arens	GPGE	Aktualisierung 2025
Dr. Georg Leipold	BVKJ	Aktualisierung 2025
Dr. Burkhard Voigt	BVKJ	Aktualisierung 2025
Prof. Dr. Stefan Lorkowski	DGE	Aktualisierung 2025
Prof. Dr. Sarah Egert	DGE	Aktualisierung 2025
Dr. Katharina Dokoupil (bis Ende Juli 2025)	APD	Ersterstellung 2015, Aktualisierung 2025
Frau Karin Oster (ab August 2025)	APD	Aktualisierung 2025
Frau Judith Kalus (ab August 2025)	APD	Aktualisierung 2025
Prof. Dr. Ruth Birner-Grünberger	DGF	Aktualisierung 2025
Prof. Dr. Susanne Greber-Platzer	ÖGKJ	Aktualisierung 2025
Prof. Dr. Daniel Weghuber	ÖGKJ	Aktualisierung 2025
PD Dr. med. Diana Ballhausen	SGP	Aktualisierung 2025
Dr. Uwe Popert	DEGAM	Aktualisierung 2025
Dr. Thomas Maibaum	DEGAM	Aktualisierung 2025
Prof. Dr. Christine Joisten	DGSP	Aktualisierung 2025
Prof. Dr. Bernd Wolfarth	DGSP	Aktualisierung 2025
Frau Kerstin Dietz	Cholo Co e.V.	Aktualisierung 2025
Frau Anna Andrea Böhm	FHchol Austria	Aktualisierung 2025
Prof. Stephan Buderus	GPGE	Ersterstellung 2015
Dr. Michael Chourdakis	GfAS, vormals APS	Ersterstellung 2015
Prof. Otfried Schwab	DGFL	Ersterstellung 2015
Frau Michaela Wolf	Cholo Co e.V.	Ersterstellung 2015

Mandatstragende	Fachgesellschaft/ Organisation	Zeitraum
Prof. Klaus-Peter Zimmer	DGKJ Ernährungs-kommission	Ersterstellung 2015

4.3.2 Beteiligte Fachgesellschaften und Organisationen an der LL-Entwicklung und -Aktualisierung 2025

An der Entwicklung der Leitlinie waren 20 Fachgesellschaften beteiligt.

1. Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin e.V. (DGKJ) (federführend)
2. Gesellschaft für Angeborene Stoffwechselstörungen e.V. (GfAS, vormals APS) (mit federführend)
3. Deutsche Gesellschaft für Lipidologie e. V. (DGFL) - Lipid-Liga e.V. (mit federführend)
4. Arbeitsgemeinschaft Pädiatrische Diätetik (APD)
5. Berufsverband der Kinder- und Jugendärzt*innen e.V. (BVKJ)
6. Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin e.V. (DEGAM)
7. Deutsche Gesellschaft für Ernährung e.V. (DGE)
8. Deutsche Gesellschaft für Ernährungsmedizin e.V. (DGEM)
9. Deutsche Gesellschaft für Fettwissenschaft e.V. (DGF)
10. Deutsche Gesellschaft für Kardiologie - Herz- und Kreislaufforschung e.V. (DGK)
11. Deutsche Gesellschaft für Kinderendokrinologie und -Diabetologie e.V. (DGKED/DGPAED)
12. Deutsche Gesellschaft für Pädiatrische Kardiologie und Angeborene Herzfehler e.V. (DGPK)
13. Deutsche Gesellschaft für Sportmedizin und Prävention e.V. (DGSP)
14. Deutsche Gesellschaft für Humangenetik e.V. (GfH)
15. Gesellschaft für Pädiatrische Gastroenterologie und Ernährung e.V. (GPGE)
16. Gesellschaft für Pädiatrische Radiologie e.V. (GPR)
17. Österreichische Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin e.V. (ÖGKJ)
18. Schweizerische Gesellschaft für Pädiatrie e.V. (SGP)
19. Patientenvertretung: Organisation von und für Patientinnen und Patienten mit (schweren) Fettstoffwechselstörungen Cholesterin und Co e.V. (CholCo e.V.)
20. Patientenvertretung: Patientenorganisation für Patienten mit familiärer Hypercholesterinämie oder anderen schweren genetischen Fettstoffwechselstörungen (FHchol Austria)

Begründung für die Aufnahme der Fachgesellschaften und Organisationen

Die Aufnahme der oben genannten 20 Fachgesellschaften und Organisationen in die Leitliniengruppe basiert auf ihrer Expertise und ihrem Beitrag zum Themengebiet der Leitlinien in ihren jeweiligen Fachbereichen. Dies schließt nicht nur die Pädiatrie, sondern auch die Erwachsenenmedizin ein. Durch ihre Beteiligung soll gewährleistet werden, dass die behandelten Themen in der Leitlinie aus verschiedenen Perspektiven betrachtet werden.

Die DEGAM trägt Perspektiven der Allgemein- und Familienmedizin für die Implementierung der Leitlinie in der primären Gesundheitsversorgung bei. Ihre Beteiligung in der Leitlinienentwicklung gewährleistet, dass die Leitlinie praxisorientiert ist und auch von Hausärzten umgesetzt werden kann, die besonders auch in Regionen mit begrenztem Zugang zu PädiaterInnen Kinder versorgen.

Darüber hinaus kann die Leitlinie durch die Beteiligung der Österreichischen Gesellschaft für Kinder- und Jugendheilkunde und der Schweizerischen Gesellschaft für Pädiatrie (SGP) im gesamten deutschsprachigen Raum genutzt werden.

Es ist elementar wichtig, eine Patientenvertretung einzubeziehen. FHchol Austria und CholCo e.V. wurden aufgenommen, um die Beteiligung von Patientenorganisationen an der Entwicklung der Leitlinie zu verankern.

Weitere angefragte Fachgesellschaften und Organisationen

Die Deutsche Gesellschaft für Sozialpädiatrie und Jugendmedizin e. V. (DGSPJ) wurde zur Beteiligung an der Leitlinienentwicklung eingeladen. Die DGSPJ konnte aufgrund von Kapazitätsmangel keine Mandatstragenden nominieren und hat daher ihre vorher zugesagte Mitarbeit an der Leitlinie zurückgezogen.

Mandatstragende und ihre Stellvertretenden

Für die Aktualisierung und Überarbeitung der Leitlinien wurden von ihren Fachgesellschaften bei der DGKJ die im Folgenden genannten Mandatsträgerinnen und Mandatsträger sowie deren Stellvertretungen nominiert (Tabelle 2).

Prof. Dr. med. Werner wurde als Mandatsträger der DGF nominiert, ist jedoch aufgrund von Kapazitätsmangel aus der Mitwirkung an den Leitlinien ausgetreten.

Dr. Silja Robling wurde als Mandatsträgerin der GfH nominiert, war aus privaten Gründen jedoch über den gesamten Zeitraum an der Leitlinienentwicklung nicht beteiligt. An Ihrer Stelle hat Dr. Christian Schlein die GfH während der gesamten Dauer der Leitlinienentwicklung vertreten.

Tabelle 2: Mandatstragenden und ihre Stellvertretenden der beteiligten Fachgesellschaften und Organisationen - Aktualisierung 2025

Mandatstragende	Stellvertretende	Fachgesellschaft/ Organisation
Prof. Dr. Berthold Koletzko Prof. Dr. Joachim Kreuder	Dr. Bernadeta Patro-Golab	DGKJ (federführend)
Dr. Juliane Grünzner	Dr. Anja Vogt	DGFL (mit-federführend)
Prof. Dr. Johannes Häberle	Prof. Dr. Clemens Kamrath Dr. Marianne Becker	GfAS, vormals APS (mit-federführend)
Dr. Georg Leipold	Prof. Dr. Renate Oberhoffer-Fritz	DGPK
Dr. Silja Robling (nicht beteiligt)	Dr. Christian Schlein	GfH

Mandatstragende	Stellvertretende	Fachgesellschaft/ Organisation
Prof. Dr. Hans-Joachim Mentzel	Dr. Barbara Greiner	GPR
Prof. Dr. Heribert Schunkert	Prof. Dr. Ulrich Laufs	DGK
PD Dr. Frank Jochum	-	DGEM
Prof. Dr. Olga Kordonouri	Prof. Dr. Susanne Bechtold-Dalla Pozza	DGKED
Dr. Stefan Arens	-	GPGE
Dr. Georg Leipold	Dr. Burkhard Voigt	BVKJ
Prof. Dr. Stefan Lorkowski	Prof. Dr. Sarah Egert	DGE
Dr. Katharina Dokoupil *(bis Juli 2025)* Frau Judith Kalus *(ab August 2025)*	Frau Karin Oster *(ab August 2025)*	APD
Prof. Dr. Ruth Birner-Grünberger	-	DGF
Prof. Dr. Susanne Greber-Platzer	Prof. Dr. Daniel Weghuber	ÖGKJ
PD Dr. Diana Ballhausen	-	SGP
Dr. Uwe Popert	Dr. Thomas Maibaum	DEGAM
Prof. Dr. Christine Joisten	Prof. Dr. Bernd Wolfarth	DGSP
Frau Kerstin Dietz	-	Cholo Co e.V.
Frau Anna Andrea Böhm	-	FHchol Austria

4.4 Patientenbeteiligung

Die Leitlinie im Jahr 2025 wurde unter direkter Beteiligung von Patientenvertretungen erstellt. An der Aktualisierung 2025 der Leitlinie fungiert Frau Kerstin Dietz aus München als Vertreterin der Patientenorganisation für Patienten mit Familiärer Hypercholesterinämie oder anderen schweren genetischen Fettstoffwechselstörungen (CholCo e.V.). Frau Anna Andrea Böhm vertritt die Patientenorganisation für Patienten mit Familiärer Hypercholesterinämie oder verwandten genetisch bedingten Stoffwechselstörungen (FHchol Austria) in der Leitlinienentwicklung 2025.

Die Patientenvertreterinnen, Frau Kerstin Dietz (CholCo e.V.) und Frau Anna Andrea Böhm (FHchol Austria), haben an allen Konsensuskonferenzen stimmberechtigt teilgenommen. Ihre Patientenperspektive, -Werte und -Präferenzen wurden in den Konsensuskonferenzen ausdrücklich gefragt und berücksichtigt. Beispielsweise betonten die Patientenvertreterinnen die Notwendigkeit positiver Formulierungen und klarer Zielwerte zur besseren Nachvollziehbarkeit und Unterstützung der Familien. Seitens der Patientenvertretung wurde auch eine differenzierte und klare Darstellung von Lebensstilfaktoren (Ernährung, Bewegung) gefordert, anstatt sie unter Sammelbegriffen zusammenzufassen, da sie als praxisnah und hilfreich erachtet wurden. Diese Anregungen wurden in der Formulierung der Empfehlungen berücksichtigt.

4.5 Methodische Begleitung

Methodische und organisatorische Tätigkeiten

Die Organisation der Auftaktsitzungen, Arbeitsgruppensitzungen und Konsensuskonferenzen, die Erstellung der Evidenzberichte (einschließlich Literaturrecherche und -bewertung) sowie die Erstellung der Leitlinienberichte zur Leitlinienentwicklung und -aktualisierung 2025 wurden durch das wissenschaftliche Team der Stiftung Kindergesundheit in München (Dr. Thu Giang Le Thi, Dr. Bernadeta Patro-Golab, Dr. Delphina Gomes, Frau Milena Geist, Dr. Anna Litwin, Frau Yuliia Novosad, Prof. Dr. Dr. Berthold Koletzko) im Auftrag der DGKJ durchgeführt.

Organisatorische Unterstützung

Die organisatorische Umsetzung der Leitlinienentwicklung und -aktualisierung 2025 wurde durch die Geschäftsstelle der DGKJ (Dr. Gudrun Noleppa, Frau Melanie Hillenbrand, Frau Leonie Petzke und Kolleginnen) unterstützt.

Die Beratung zur Bewertung der Interessenkonflikte der beteiligten Mandatstragenden erfolgte durch Prof. Dr. Bernd Roth (Mitglied des Beirats der DGKJ) und Prof. Tim Niehues (Sprecher der DGKJ AG Interessenskonflikte und Vorsitzender der Leitlinienkommission).

AWMF-Leitlinienberatung

Bei der Leitlinienentwicklung und -Aktualisierung 2025 wurde die Leitlinie durch Dr. Monika Nothacker (AWMF) methodisch begleitet und beraten. Dr. Monika Nothacker (AWMF) übernahm auch die Funktion der unabhängigen und neutralen Moderatorin in allen Konsensuskonferenzen des Leitlinienprozesses.

5. Information zu dieser Leitlinie

5.1 Methodische Grundlagen

Die Entwicklung der S3-Leitlinie erfolgte nach den Vorgaben des AWMF-Regelwerks (*AWMF 2023*) und entsprach der höchsten methodischen Stufe einer evidenz- und konsensbasierten Leitlinie. Grundlage war die Einhaltung der Qualitätskriterien des internationalen Bewertungsinstruments AGREE II (*Brouwers et al. 2020*; *Brouwers et al. 2016*), um Transparenz, Nachvollziehbarkeit und Reproduzierbarkeit sicherzustellen.

Zu Beginn wurde eine repräsentative Leitliniengruppe eingerichtet, mit den von relevanten Fachorganisationen nominierten Delegierten sowie Vertretenden der Betroffenen. Alle Beteiligten legten ihre Interessen schriftlich offen. Der Umgang mit möglichen Interessenkonflikten erfolgte gemäß den Vorgaben des AWMF-Regelwerks (*AWMF 2023*), wurde dokumentiert und im Leitlinienreport transparent veröffentlicht.

Die methodische Arbeit wurde durch die präzise Definition klinisch relevanter Fragestellungen strukturiert. Diese wurden nach der PICO-Methode (Patient, Intervention, Comparison, Outcome) formuliert, um eine systematische Evidenzrecherche und Evidenzbewertung zu ermöglichen (*Higgins JPT et al. 2023*; *Blümle et al. 2020*).

Die systematische Evidenzrecherche wurde in mindestens zwei bibliografischen Datenbanken, darunter MEDLINE, CENTRAL (Cochrane Library), und ggf. Embase, durchgeführt. Sie erfolgte iterativ und hierarchisch, wobei zunächst aggregierte Evidenz in Form von systematischen Übersichtsarbeiten berücksichtigt wurde (*Blümle et al. 2020*).

Die gefundene Evidenz wurde anhand festgelegter Kriterien kritisch bewertet. Für die Bewertung wurden etablierte Instrumente wie Risk of Bias nach dem Prinzip der Cochrane Collaboration (*Higgins JPT et al. 2023*) und der GRADE-Ansatz (*Schünemann et al. 2013*) eingesetzt. Zur Einstufung der Evidenzqualität (hoch, moderat, niedrig, sehr niedrig) wurden Kriterien für Studienlimitation, Inkonsistenz, Indirektheit und Ungenauigkeit nach dem GRADE-Ansatz (*Schünemann et al. 2013*) bewertet.

Die daraus abgeleiteten Empfehlungen wurden klar, präzise und handlungsleitend formuliert (*AWMF 2023*). Ihre Graduierung erfolgte auf Grundlage einer klinischen Abwägung von Nutzen und Schaden. Die endgültige Festlegung der Empfehlungsstärken wurde im Rahmen einer formalen und strukturierten Konsensfindung getroffen, die unter neutraler Moderation durchgeführt wurde.

Die methodische Vorgehensweise wurde im Leitlinienreport und im Evidenzreport ausführlich dokumentiert und beschrieben. Die abschließende Verabschiedung der Leitlinie sowie die formale Bestätigung der Empfehlungen erfolgten durch die beteiligten Fachgesellschaften und Organisationen sowie durch die Begutachtung der AWMF.

5.2 Systematische Recherche und Auswahl der Evidenz

Zu Beginn der systematischen Literaturrecherche wurde die klinisch relevante Fragestellung formuliert. Hierfür wurde das PICO(S)-Schema (Patient, Intervention, Comparison, Outcome) angewendet. Gemäß dem AWMF-Regelwerk (*AWMF 2023*) und nach Empfehlung der Cochrane Deutschland Stiftung (*Blümle et al. 2020*) wurde ein iterativer, hierarchischer Rechercheprozess umgesetzt. Zunächst wurde systematisch nach aggregierter Evidenz, wie SÜ, Metaanalysen oder HTA-Berichten, gesucht. Falls die Evidenz nicht hinreichend aktuell oder aussagekräftig war, folgte eine ergänzende Suche nach Primärstudien. Mindestens zwei elektronische bibliografische Datenbanken (z. B. MEDLINE, CENTRAL, Embase) wurden einbezogen. Zusätzlich wurden weitere Quellen (graue Literatur), z. B. Leitlinienregister, Studienregister, Webseiten staatlicher und fachlicher Institutionen, Fachgesellschaften, berücksichtigt. Die Literaturrecherche basierte sowohl auf standardisierten Schlüsselwörtern (MeSH-, Emtree-Begriffe) als auch auf Freitextbegriffen. Zudem wurden validierte Filter z.B. für die pädiatrische Population nach Leclercq et al. (*Leclercq et al. 2013*) angewendet. Die systematische Literaturrecherche wurde detailliert im Evidenzreport dokumentiert, einschließlich der verwendeten Suchbegriffe, Datenbanken, Zeiträume, Trefferzahlen und ergänzender Quellen, in der jeweiligen Überprüfung der PICO-Fragen (s. Evidenzreport).

Die Auswahl der Evidenz erfolgte anhand vorab definierter Ein- und Ausschlusskriterien, die vor der Überprüfung der PICO-Frage festgelegt wurden. Die Literaturselektion wurde

zunächst durch das Screening von Titeln und Abstracts, anschließend durch die Volltextprüfung im Clinical Guideline Service (https://www.guideline-service.de/) durchgeführt. Beide Schritte wurden von zwei unabhängigen wissenschaftlichen MitarbeiterInnen vorgenommen. Bei Uneinigkeit erfolgte eine Besprechung mit einer dritten wissenschaftlichen MitarbeiterIn, sodass ein Konsens über die einzuschließenden Dokumente erzielt wurde. Der gesamte Auswahlprozess wurde vollständig im Evidenzreport dokumentiert und mithilfe des PRISMA-Flowcharts (Page et al. 2021) transparent dargestellt. Zusätzlich wurde eine Liste der ausgeschlossenen Dokumente (Records und Reports) erstellt, in der die jeweiligen Gründe für den Ausschluss berichtet wurden.

5.3 Kritische Bewertung der Evidenz

Die kritische Bewertung der Evidenz ist ein zentraler und transparenter Bestandteil der systematischen Evidenzaufbereitung im Rahmen der Entwicklung von S3-Leitlinien nach dem AWMF-Regelwerk (AWMF 2023). Ziel war die strukturierte Bewertung der internen Validität, der Verzerrungsrisiken (Risk of Bias) sowie weiterer Aspekte, die für die Einschätzung der Vertrauenswürdigkeit (Evidenzqualität) und Anwendbarkeit der Evidenz notwendig waren.

AGREE II (Appraisal of Guidelines for Research & Evaluation II) (Brouwers et al. 2020; Brouwers et al. 2016) wurde zur systematischen Bewertung von klinischen Leitlinien hinsichtlich Transparenz, methodischem Vorgehen und Nachvollziehbarkeit angewendet. Die Bewertung der Leitlinien gemäß AGREE II erfolgte durch drei unabhängige wissenschaftliche Mitarbeiterinnen mithilfe von My AGREE Plus von AGREE Research Trust (https://www.agreetrust.org/) (s. Überprüfung der PICO-Frage 1 im Evidenzreport).

Für die Bewertung der methodischen Qualität einer SÜ wurde das AMSTAR-2 Instrument (A Measurement Tool to Assess Systematic Reviews) (Shea et al. 2017; Braun et al. 2022) angewendet. Die Gesamtbewertung anhand AMSTAR 2 gibt die Vertrauenswürdigkeit in die Ergebnisse der SÜ mit den Kategorien hoch, moderat, niedrig oder kritisch niedrig an. Die Bewertung der SÜ anhand des AMSTAR 2 Instrumentes erfolgte durch zwei unabhängige wissenschaftliche MitarbeiterInnen unter Verwendung der AMSTAR 2 Checklist (https://amstar.ca/Amstar_Checklist.php).

Zur Beurteilung der Vertrauenswürdigkeit in dargelegter Evidenz (Evidenzqualität bzw. Evidenzgrad) wurde der GRADE-Ansatz (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation) (Schünemann et al. 2013) angewendet, der die Gesamtheit der Evidenz pro Endpunkt und nicht einzelne Studien bewertet. Bei randomisierten Studien begann die Bewertung mit hoher, Beobachtungsstudien mit niedriger Qualität. Eine Herabstufung erfolgte bei Studienlimitation durch Verzerrungsrisiken, Inkonsistenz, Indirektheit, Ungenauigkeit, oder Publikationsbias (Schünemann et al. 2013). Eine Aufwertung wurde z.B. mit Dosis-Wirkungs-Zusammenhang berücksichtigt (Schünemann et al. 2013).

Die Bewertung der Evidenzqualität nach dem GRADE-Ansatz dient als Grundlage zur Übersetzung von Evidenz in Empfehlungen und zur Festlegung der Empfehlungsstärke (*AWMF 2023*) und wird wie folgt interpretiert:

Vertrauens-würdigkeit	Definition	GRADE
Hoch	Wir sind uns **sehr sicher** dass der **wahre Effekt nahe dem Effektschätzer liegt.**	⊕⊕⊕⊕
Moderat	**Wir sind einigermaßen sicher in Hinblick auf den Effektschätzer:** Der wahre Effekt liegt wahrscheinlich nahe bei dem Effektschätzer, allerdings besteht die Möglichkeit, dass er substantiell unterschiedlich ist.	⊕⊕⊕⊖
Niedrig	**Unser Vertrauen in den Effektschätzer ist begrenzt:** Der wahre Effekt ist vermutlich substantiell verschieden vom Effektschätzer.	⊕⊕⊖⊖
Sehr niedrig	**Wir haben nur sehr geringes Vertrauen in den Effektschätzer.** Der wahre Effekt ist wahrscheinlich substantiell unterschiedlich vom Effektschätzer.	⊕⊖⊖⊖

Abbildung 1: Interpretation der vier Stufen der Vertrauenswürdigkeit (Evidenzqualität) nach GRADE-Ansatz. Quelle: Cochrane Deutschland Stiftung und GRADE-Working group (*Schünemann et al. 2013*)

Die Bewertung der Evidenzqualität nach dem GRADE-Ansatz erfolgte unabhängig durch zwei wissenschaftliche Mitarbeiterinnen im GRADEPro (*https://gdt.gradepro.org/app/*).

5.4 Strukturierte Konsensfindung

In der Entwicklung dieser S3-Leitlinien wurde eine strukturierte Konsensfindung nach dem AWMF-Regelwerk (*AWMF 2023*) angewendet. Sie diente der Diskussion und Verabschiedung der Empfehlungen sowie der Beantwortung der zuvor festgelegten klinisch relevanten Fragestellungen.

Hierfür wurden formale, strukturierte Konsensustechniken eingesetzt, darunter:

- Entwicklung der Empfehlungen in den Arbeitsgruppen zu den jeweiligen Themenkomplexen
- Informelle Abstimmung innerhalb der Arbeitsgruppen
- Strukturierte Konsensuskonferenz mit Teilnahme von mehr als 75 % der beteiligten Fachgesellschaften und -organisationen unter neutraler Moderation
- Anonyme Abstimmung über die Empfehlungen unter Berücksichtigung der Interessenkonflikte der jeweiligen Themenkomplexe

Im Rahmen der Konsensfindung wurde jede Empfehlung unter externer und neutraler Moderation von Dr. Monika Nothacker (AWMF) diskutiert, um offene Entscheidungsfragen

zu klären, Vorschläge für Empfehlungen zu besprechen und diese anonym abzustimmen, den Empfehlungsgrad festzulegen und die Konsensstärke nach der anonymen Abstimmung zu bestimmen. Die zugrunde liegende, systematisch aufbereitete Evidenz wurde einer klinischen Bewertung unterzogen. Ein Konsens galt als erreicht, wenn >75% der Mandatstragenden mit Stimmberechtigung zustimmten. Der gesamte Ablauf sowie die Ergebnisse der Konsensfindung wurden ausführlich protokolliert und allen Beteiligten zur Verfügung gestellt.

5.4.1 Bildung von themenbezogenen Arbeitsgruppen

Die Themenkomplexe und die Arbeitsgruppen zur Entwicklung der Leitlinienempfehlungen (**Tabelle 3**) wurden durch die Leitlinienkoordination vorgeschlagen, welche in der Auftaktsitzung am 20.02.2024 mit den Expertinnen und Experten abgestimmt wurden. Die Expertinnen und Experten erklärten sich freiwillig zur Mitarbeit und Mitwirkung in den jeweiligen Arbeitsgruppen bereit.

Tabelle 3: Themenbezogene Arbeitsgruppen

Themenkomplexe	Zuständigkeit
AG 1: Grundlagen des Lipoprotein-stoffwechsels	**Dr. Juliane Grünzner (DGFL) (AG Leiterin)** Prof. Dr. Susanne Bechtold-Dalla Pozza (DGKED) Prof. Dr. Susanne Greber-Platzer (ÖGKJ) Prof. Dr. Johannes Häberle (GfAS, vormals APS) Prof. Dr. Clemens Kamrath (GfAS, vormals APS) Prof. Dr. Berthold Koletzko (DGKJ, GfAS [vormals APS]) Dr. Christian Schlein (GfH)
AG 2: Screening	**Prof. Dr. Berthold Koletzko (DGKJ, GfAS [vormals APS]) (AG Leiter)** Prof. Dr. Olga Kordonouri (DGKED/DGPAED) (kooptierte AG-Ko-Leiterin) Dr. Stefan Arens (GPGE) Dr. Marianne Becker (APS) Prof. Dr. Susanne Greber-Platzer (ÖGKJ) Dr. Georg Leipold (BVKJ) Dr. Thomas Maibaum (DEGAM) Dr. Bernadeta Patro-Golab (DGKJ) Dr. Uwe Popert (DEGAM) Dr. Christian Schlein (GfH) Prof. Dr. Heribert Schunkert (DGK) Dr. Burkhard Voigt (BVKJ)
AG 3: Diagnostik	**Prof. Dr. Johannes Häberle (GfAS [vormals APS]) (AG-Leiter)** Prof. Dr. Dr. Berthold Koletzko (DGKJ, GfAS [vormals APS]) Prof. Dr. Susanne Bechtold-Dalla Pozza (DGKED/DGPAED) Prof. Dr. Renate Oberhoffer-Fritz (DGPK) Dr. Barbara Greiner (GPR) Prof. Dr. Hans-Joachim Mentzel (GPR)

Themenkomplexe	Zuständigkeit
	Prof. Dr. Joachim Kreuder (DGKJ) Dr. Christian Schlein (GfH) Dr. Burkhard Voigt (BVKJ)
AG 4: Nicht-medikamentöse Maßnahmen	**Dr. Bernadeta Patro-Golab (DGKJ) (AG Leiterin)** Dr. Katharina Dokoupil (APD) Prof. Dr. Sarah Egert (DGE) PD Dr. Frank Jochum (DGEM) Prof. Dr. Christine Joisten (DGSP) Prof. Dr. Stefan Lorkowski (DGE) Prof. Dr. Daniel Weghuber (ÖGKJ)
AG 5: Medikamentöse Maßnahmen	**PD Dr. med. Diana Ballhausen (Pädiatrie Schweiz, GfAS [vormals APS]) (AG-Leiterin)** Dr. Stefan Arens (GPGE) Dr. Marianne Becker (APS) Prof. Dr. Susanne Greber-Platzer (ÖGKJ) Prof. Dr. Dr. Berthold Koletzko (DGKJ, GfAS [vormals APS]) Dr. Uwe Popert (DEGAM) Dr. Christian Schlein (GfH) Dr. Burkhard Voigt (BVKJ)

Eine informelle Abstimmung in der Arbeitsgruppe wurde ohne formale Abstimmungsregeln vorgenommen und diente der internen Konsensfindung und ersten Bewertung der Leitlinienempfehlungen. Ergebnisse der informellen Abstimmung waren nicht bindend, sondern dienten als Grundlage für die weitere Bearbeitung und strukturierten Konsensfindungsprozess.

5.4.2 Online-Vorabstimmung vor der Konsensuskonferenz im März 2025

Die Mandatstragenden erhielten die vorläufigen Leitlinienempfehlungen mit Leitlinien- bzw. Kapitelentwürfen, alle bereits erstellten Hintergrundtexte, und den Evidenzbericht. Unter Verwendung der Delphi-Technik wurde eine Online-Vorabstimmung durchgeführt. Diese Online-Vorabstimmung umfasste eine anonyme Einholung von Beiträgen mittels strukturierter Online-Fragebögen, in denen zu Empfehlungen unter Berücksichtigung möglicher Enthaltungen aufgrund von Interessenkonflikten abgestimmt werden konnte. Die Mandatstragenden hatten die folgenden Antwortmöglichkeiten:

- „stimme zu (*ohne* Interessenkonflikt)“,
- „stimme zu (*mit* Interessenkonflikt)“,
- „stimme nicht zu (*ohne* Interessenkonflikt)“,
- „stimme nicht zu (*mit* Interessenkonflikt)“,
- „Einhaltung“,
- „Einhaltung aufgrund eines Interessenkonfliktes“

Es bestand des Weiteren die Möglichkeit, Kommentare und Änderungswünsche zu hinterlegen. Anschließend wurden die Beiträge bzw. Änderungsvorschläge der Leitlinienmitglieder anonymisiert zusammengefasst und der entsprechenden Arbeitsgruppe zur Einsicht und bzw. zu Änderungen vorgelegt. Dieses Verfahren ermöglichte eine schrittweise Annäherung an einen Konsens und konnte umstrittene Aspekte vor den folgenden Konsensuskonferenzen identifizieren. Da >75% der Leitlinienmitglieder mit Stimmberechtigung an der Abstimmung teilnahmen, galt das Abstimmungsergebnis als gültig.

5.4.3 Online-Konsensuskonferenzen

Online-strukturierte Konsensuskonferenzen unter der neutralen und unabhängigen Moderation von Dr. Nothacker (AWMF) fanden an folgenden Tagen statt:

- Am Montag, 24.03.2025, von 13:00 bis 18:00 Uhr
- Am Montag, 19.05.2025, von 13:00 bis 18:00 Uhr
- Am Montag, 23.06.2025, von 13:30 bis 18:30 Uhr
- Am Dienstag, 19.08.2025, von 13:00 bis 18:00 Uhr

Im Rahmen der Konsensuskonferenzen erfolgte die Konsentierung der Empfehlungen nach dem Verfahren der Amerikanischen National Institutes of Health (NIH-Verfahren). In den Konsensuskonferenzen wurden die Stellungnahmen und Empfehlungsvorschläge der themenspezifischen Arbeitsgruppen von den AG-LeiterInnen der gesamten Leitliniengruppe präsentiert. Im Anschluss wurden inhaltliche Nachfragen gestellt und begründete Änderungsvorschläge zur Abstimmung gebracht. Vorschläge zu Empfehlungen wurden unter Berücksichtigung möglicher Enthaltungen aufgrund von Interessenkonflikten abgestimmt. Die Mandatstragenden hatten die folgenden Antwortmöglichkeiten:

- „stimme zu (*ohne* Interessenkonflikt)“,
- „stimme zu (*mit* Interessenkonflikt)“,
- „stimme nicht zu (*ohne* Interessenkonflikt)“,
- „stimme nicht zu (*mit* Interessenkonflikt)“,
- „Einhaltung“,
- „Einhaltung aufgrund eines Interessenkonfliktes“

Es wurde ein Doppelabstimmungsverfahren angewendet, das eine Differenzierung der Stimmen von Mitgliedern mit moderaten Interessenkonflikten und ohne Interessenkonflikte ermöglichte. In der Auswertung wurden die Stimmen der Mitglieder mit moderaten Interessenkonflikten separat gezählt. Dieses Vorgehen stellte sicher, dass wissenschaftliche und klinische Expertise einbezogen blieb, während potenzielle Verzerrungen durch Interessenkonflikte vermieden wurden.

Lag die Zustimmung bei >75% der Mandatstragenden mit Stimmberechtigung (ohne Enthaltungen), wurde eine Empfehlung bzw. ein Statement als Konsens (>75%) bzw. starker Konsens (>95%) gewertet und verabschiedet. Lag die Zustimmung bei <75% der Delegierten mit Stimmberechtigung (ohne Enthaltungen), galt ein Statement bzw. eine Empfehlung nicht

als konsentiert und wurde entsprechend dokumentiert. In diesem Fall wurde das Statement oder die Empfehlung zur Überarbeitung an die Arbeitsgruppe zurückgegeben und in der folgenden Sitzung erneut diskutiert und abgestimmt.

5.5 Empfehlungsgraduierung

5.5.1 Formulierung evidenzbasierter Empfehlungen

Nach dem AWMF-Regelwerk diente die Empfehlungsgraduierung der Darlegung der Einschätzung der Leitliniengruppe, inwieweit die erwünschten Konsequenzen einer Empfehlung gegenüber möglichen negativen Konsequenzen überwiegen (*AWMF 2023*). Die Empfehlungsgraduierung basierte grundlegend auf der Vertrauenswürdigkeit der identifizierten Evidenz (Evidenzqualität), und weiteres der Nutzen-Schaden-Abwägung, ethischen, sozialen, rechtlichen, wirtschaftlichen Erwägungen, der Sichtweise und Präferenzen der betroffenen Patientinnen und Patienten sowie der Einschätzung der Leitliniengruppe hinsichtlich der Anwendbarkeit und Umsetzbarkeit (**Abbildung 2**).

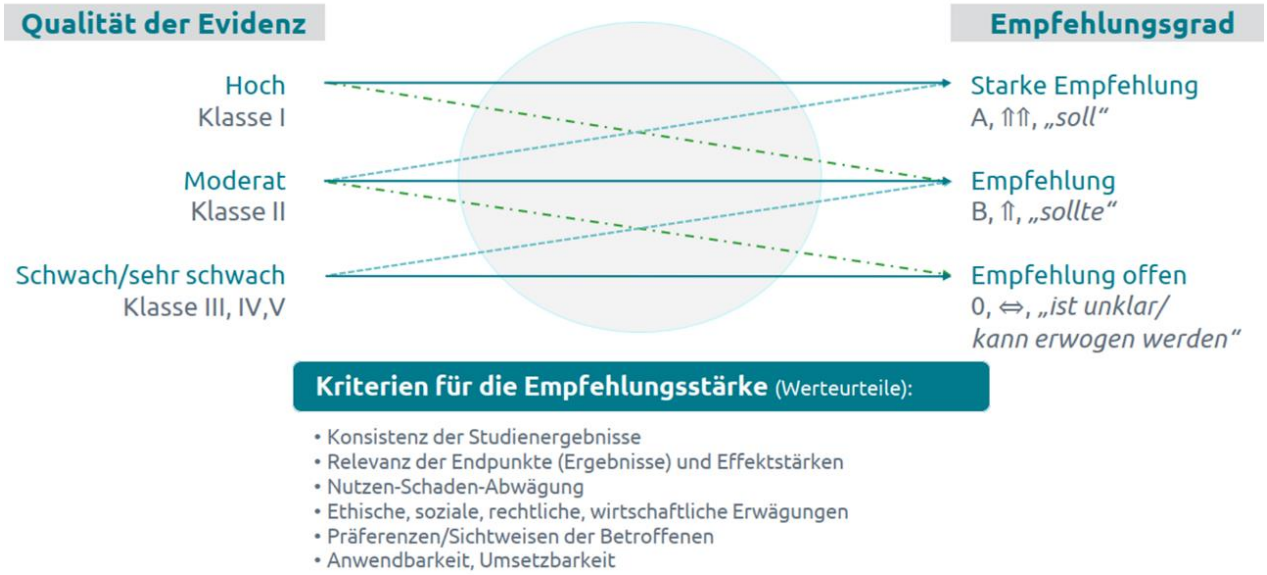


Abbildung 2: Von der Evidenz zur Empfehlung

Quelle: AWMF-Regelwerk Leitlinien, https://www.awmf.org/regelwerk/, Zugriff 20.03.2025

Die Formulierung der evidenzbasierten Empfehlungen erfolgte in den Arbeitsgruppen der jeweiligen Themenkomplexe. Die Diskussionen stellten stets den erwarteten Nutzen für Kinder und Jugendliche mit Hyperlipidämie in den Mittelpunkt. Der Empfehlungsgrad wurde in der Leitlinie zu jeder evidenzbasierten Empfehlung angegeben, die Begründung dafür wurde im Hintergrundtext gemäß AWMF Richtlinien (*AWMF 2023*) und GRADE-Ansatz (*Schünemann et al. 2013*) dokumentiert. Tabelle 4 stellt die verwendete Empfehlungsgraduierung dar.

Tabelle 4: Dreistufiges Schema zur Graduierung von Empfehlungen

Empfehlungsgrad	Beschreibung	Ausdrucksweise	Symbol (fakultativ)
A	Starke Empfehlung	Soll /Soll nicht	⇑⇑ / ⇓⇓
B	Schwache Empfehlung	Sollte /sollte nicht	⇑ / ⇓
0	Empfehlung offen	Kann erwogen/verzichtet werden	⇔

Zusammen mit jeder evidenzbasierten Empfehlung wird die entsprechende überprüfte Literatur, die die Empfehlung unterstützt und daraus die Empfehlung abgeleitet wurde, sowie deren bewertete Qualität angegeben. Es wird dennoch angemerkt, ob die Empfehlung neu, modifiziert, geprüft oder bestätigt ist.

Die Erstellung der Hintergrundtexte erfolgt nach dem folgenden Schema des AWMF-Regelwerks (*AWMF 2023*)

- Darlegung der Evidenzgrundlage (Effekte möglichst mit Zahlen und Konfidenzintervall)
- Begründung des Empfehlungsgrades mit Darlegung der Abwägung von Nutzen und Schaden der Intervention
- Gegebenenfalls weitere Gründe für den Empfehlungsgrad und/oder Wiedergabe wichtiger Diskussionspunkte
- Gegebenenfalls Nennen von Personengruppen, auf die die Empfehlung nicht zutrifft/Alternativen
- Gegebenenfalls Angaben zur qualitativ guten Durchführung.
- Kein „versteckten“ Empfehlungen

5.5.2 Formulierung Expertenkonsensus-basierter Empfehlungen

Falls keine ausreichende wissenschaftliche Evidenz vorliegt oder eine methodische Unsicherheit besteht, können Empfehlungen auf Expertenkonsens formuliert werden, welche auf der klinischen Erfahrung und dem fachlichen Urteil der beteiligten Expertinnen und Experten basieren. In diesem Fall wird die Empfehlung als „Expertenkonsens“ bezeichnet. Da wissenschaftliche Evidenz durch systematische Evidenzsuche und -bewertung nicht verfügbar ist, werden Expertinnen und Experten eigene, aktuelle unterstützende Argumente bzw. Evidenz einbringen und die EK-Empfehlungen im Hintergrundtext begründen.

5.6 Feststellung der Konsensstärke

Die Abstimmungen sowohl durch Online-Vorabstimmung als auch in den Online-Konsensuskonferenzen erfolgten anonym. Die Ergebnisse der Abstimmung wurden in der Konsensuskonferenz bekannt gegeben. Die Zustimmungen der Delegierten ohne Interessenkonflikte wurden zur Bestimmung der Konsensstärke herangezogen. Zusätzlich wurden die Zustimmungen der Delegierten mit und ohne Interessenkonflikte dokumentiert. Enthaltungen wurden bei der Berechnung der Konsensstärke nicht berücksichtigt.

Die Klassifikation der Konsensstärke erfolgte nach AWMF-Regelwerk (*AWMF 2023*), wie folgt:

Tabelle 5: Feststellung der Konsensstärke

Klassifikation der Konsensusstärke	
Starker Konsens	> 95% der Stimmberechtigten
Konsens	>75-95% der Stimmberechtigten
Mehrheitliche Zustimmung	>50-75% der Stimmberechtigten
Keine mehrheitliche Zustimmung	<50% der Stimmberechtigten

Die Konsensstärke wurde zusammen mit Empfehlungsgrad und Evidenzqualität zu den jeweiligen Empfehlungen angegeben.

Im Einzelfall können Mitglieder ein Sondervotum abgeben, wenn sie einer Empfehlung oder einem Statement nicht zustimmen und dies begründet darlegen. Das Sondervotum ist bei der Leitlinienkoordination sowie beim Begutachter (AWMF) einzureichen. Darin sollen die Argumente ausführlich und nachvollziehbar dargestellt und mit fachlichen Einschätzungen sowie relevanten Literaturangaben belegt werden. Die Leitlinienkoordination und der Begutachter (AWMF) berücksichtigen das Sondervotum, geben den Mitgliedern eine Rückmeldung und nehmen die Argumente gegebenenfalls in die Leitlinie auf.

6. Redaktionelle Unabhängigkeit

6.1 Finanzierung der Leitlinie

Die Arbeit zur Organisation, Planung, Entwicklung, und Publikation der S3-Leitlinie zur Diagnostik und Therapie von Hyperlipidämien bei Kindern und Jugendlichen wurde vom 01.09.2023 bis zum 31.08.2025 unter dem Förderkennzeichen 01VSF23011 und Projektname Hyperlip-Kid durch den Innovationsausschuss beim Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) gefördert. Der Förderer hat keinen Einfluss auf die Inhalte der Leitlinie.

Die Organisation der Auftaktsitzung, Arbeitsgruppensitzungen und Konsensuskonferenzen, die Erstellung der Evidenzberichte (einschließlich systematischer Literaturrecherche, -Auswahl und -Bewertung) sowie die Erstellung der Leitlinienberichte zur Leitlinienentwicklung und -aktualisierung 2025 wurden durch das wissenschaftliche Team der Stiftung Kindergesundheit (*https://www.kindergesundheit.de/*) des LMU Klinikums München im Auftrag der DGKJ durchgeführt.

Die Kosten für die Mandatstragenden der beteiligten Fachgesellschaften und Organisationen wurden von den jeweiligen Organisationen selbst getragen. Die Konsensuskonferenzen und Arbeitsgruppensitzungen fanden ausschließlich online über Zoom statt.

Die Tätigkeit der Vertretenden der beteiligten Fachgesellschaften und Organisationen erfolgte ehrenamtlich. Interessenskonflikte der Mandatstragenden wurden transparent offengelegt.

6.2 Darlegung von Interessen

Der Vorgang zur Offenlegung und Bewertung der Interessenerklärung (IE) ist konform mit dem AWMF-Regelwerk für Leitlinienentwicklung (*AWMF 2023*).

Sowohl die Mandatstragenden der beteiligten Gesellschaften als auch die methodischen Expertinnen haben ihre aktuellen Interessen anhand des standardisierten Fragebogens der AWMF (Version 2018) im AWMF-Portal „Interessenerklärung Online“: *https://interessenerklaerung-online.awmf.org* erklärt.

6.3 Umgang mit Interessenkonflikten

Einschätzung der Relevanz von Interessenkonflikten

Interessen werden als Interessenkonflikte bewertet, wenn sie Umstände darstellen, die ein Risiko dafür beinhalten, dass das primäre Interesse der guten Patientenversorgung unangemessen von einem sekundären Interesse beeinflusst wird. Vor allem Kooperationen mit der Industrie gelten als direkte Interessenkonflikte (je nach Ausprägung gering/moderat/hoch, s. u.), da das primäre Interesse der Geldgebenden der finanzielle Gewinn bzw. die Markterschließung ist.

Die Einschätzung der Relevanz von Interessenkonflikten auf einer Skala gering/moderat/hoch erfolgte nach dem AWMF-Regelwerk (*AWMF 2023*), bei dem Prinzipien der internationalen Standards des Guidelines International Network (G-I-N) (*Schünemann et al. 2015*). Eingeflossen sind unter Berücksichtigung von Kriterien zur Feststellung

i) der Ausprägung der Interessen (z.B. Art der Zuwendung, Höhe der Zuwendung, Empfänger) und des Ausmaßes des daraus eventuell resultierenden Konflikts (z.B. Art der Beziehung/Tätigkeit, Zeitraum der Beziehung/Tätigkeit, Kooperationspartner),
ii) der Funktion der betroffenen Person innerhalb der Leitliniengruppe und ihres damit verbundenen Entscheidungs- und Ermessensspielraums und
iii) der protektiven Faktoren, die in der Leitlinie zur Anwendung kommen (systematische, unabhängige Evidenzaufarbeitung, strukturierte Konsensfindung unter neutraler Moderation mit einer repräsentativen Leitliniengruppe)

Einstufung der Interessenkonflikte und deren Konsequenzen nach AWMF-Regelwerk (*AWMF 2023*)

Folgende Kriterien wurden mit folgenden Konsequenzen entsprechend des AWMF-Regelwerks umgesetzt:

- **Geringe Interessenkonflikte**: thematisch relevante Vorträge, finanziert von kommerziellen Firmen mit thematischer Relevanz – Konsequenz: Einschränkung der Leitungsfunktion für betreffendes Thema
- **Moderate Interessenkonflikte**: thematisch relevante Advisory Board-Tätigkeit und/oder kommerziell finanzierte Studien/Register an Abteilung (institutionell) in

verantwortlicher Position (PI, Managementverantwortung) – Konsequenz: Limitierung der Leitungsfunktion in thematisch relevanter AG und Enthaltung bei der Abstimmung oder Abstimmung in Kategorie „mit COI“ (zählt nicht in Grundgesamtheit) bei thematisch relevanten Empfehlungen.

- **Hohe Interessenkonflikte**: Patent /hoher Aktienbesitz /Honorare /Gelder > 100 000 € im Berichtszeitraum persönlich und/oder institutionell, Advisory Board/Gutachtertätigkeit, Vorträge, Studien/ Registerfinanzierung in verantwortlicher Position. Der Grenzwert von >100.000€ im Berichtszeitraum wurde von einer Gruppe aus der verantwortlich koordinierenden Fachgesellschaft, der Deutschen Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin e.V. und Koordinatoren für diese Leitlinien festgelegt. Die Konsequenz des Vorliegens eines hohen Interessenkonfliktes ist keine Teilnahme an einer hier thematisch relevanten AG, keine Teilnahme an Abstimmungen zu hier thematisch relevanten Empfehlungen, jedoch die Möglichkeit der Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme.

Die Regelung mit der Obergrenze wurde von betroffenen Leitliniengruppenmitgliedern z.T. kritisch gesehen, insbesondere die Berücksichtigung institutioneller Bezüge.

Festlegung des Grenzwerts von 100.000 € in dem Berichtszeitraum von 3 Jahren für hohe Interessenkonflikte

Die Obergrenzen von >100.000 € im Berichtszeitraum als Kriterium für hohe Interessenkonflikte wurden durch die Prof. Dr. med. Bernd Roth (Mitglied des Beirats der DGKJ), Prof. Dr. med. Berthold Koletzko (DGKJ, GfAS [vormals APS]), Koordinationsleiter), Dr. Juliane Grünzner (DGFL, Koordinatorin), und Dr. Monika Nothacker (AWMF, beratend) einvernehmlich festgelegt, unter beratender Teilnahme von Dr. Gudrun Noleppa (DGKJ-Geschäftsstelle). Für diese Obergrenzen gibt es keine von der AWMF festgeschriebenen Werte[1]. Sie orientieren sich an der Einschätzung der Verhältnismäßigkeit und den diesbezüglichen Entscheidungen der DGKJ-Leitlinienkommission auch für andere Leitlinien sowie an folgenden Überlegungen: (i) Finanzielle Beziehungen können wirtschaftliche Bindungen schaffen und die Unabhängigkeit der Entscheidungsfindung beeinträchtigen, weshalb auch der bloße Anschein einer Beeinflussung der Schlussfolgerungen durch finanziell interessierte Akteure soweit als möglich vermieden werden (*Schünemann et al. 2015*; *Qaseem et al. 2019*; *AWMF 2023*). (ii) Internationale Empfehlungen des Guidelines International Network (G-I-N) (*Schünemann et al. 2015*), und des American College of Physicians Clinical Guidelines Committee (ACP CGC) (*Qaseem et al. 2019*) betonen, dass hohe finanzielle Interessen die Objektivität messbar beeinflussen und die Unabhängigkeit

[1] Die AWMF-Leitlinienkommission hat das Thema „Festlegen von Obergrenzen“ für Interessenkonflikt-Kategorien 2023 und 2024 diskutiert und jeweils keine solchen Grenzen festgelegt – weder für persönliche noch für institutionelle Zuwendungen. Explizit wird eine solche Festlegung projektbezogen den einzelnen Leitliniengruppen überlassen. Die Leitlinienkommission empfiehlt v.a. eine qualitative Bewertung.

gefährden können, insbesondere wenn wirtschaftliche Vorteile an bestimmte Ergebnisse gekoppelt sind (*Qaseem et al. 2019*; *Napierala et al. 2018*). (iii) Leitlinienwatch (*https://www.leitlinienwatch.de/*) kritisiert mangelnde Transparenz und Unabhängigkeit, da in mehreren Leitlinien eine Mehrheit der beteiligten Expertinnen und Experten persönliche Honorare oder Forschungsunterstützung von Unternehmen der Arzneimittelindustrie erhält, betont jedoch, dass neben der Höhe auch der Kontext der finanziellen Beziehung zu berücksichtigen ist (*Napierala et al. 2018*). Aus den Überlegungen wurde eine vergleichsweise strikte Regelung für die Einstufung der Interessenkonflikte gewählt, die sowohl auf der Höhe finanzieller Zuwendungen als auch dem Kontext finanzieller Beziehungen beruht. Ab einer finanziellen Beziehung in Höhe von >100.000 € im Berichtszeitraum wurden Interessenkonflikte als „hoch“ eingestuft.

Bewertungsprozess der Interessenerklärungen

Die Bewertung der Interessenerklärungen von Mandatstragenden erfolgte gemäß den AWMF-Regeln anhand der genannten Kriterien durch Prof. Dr. Berthold Koletzko (DGKJ, GfAS [vormals APS], Koordinationsleiter), Dr. Juliane Grünzner (DGFL, Koordinatorin), Prof. Dr. Bernd Roth (Mitglied des Beirats der DGKJ) und Dr. Monika Nothacker (AWMF, beratend). Es fanden jeweils eine Bewertungssitzung am 29.01.2024 und am 07.03.2024 statt, um die Angaben in den Interessenerklärungen und mögliche Konsequenzen daraus zu diskutieren. Nach Beratung und Begutachtung durch Dr. Monika Nothacker wurden die Interessenerklärungen der Mandatstragenden überprüft und einstimmig bewertet.

Zur Klärung der angewendeten Regeln zur Bewertung der hohen Interessenkonflikte wurde die Bewertungsgruppe durch Dr. Nothacker (AWMF), Dr. Noleppa (DGKJ-Geschäftsführung) und Prof. Niehues (Sprecher der DGKJ AG Interessenskonflikte und Vorsitzender der Leitlinienkommission) beraten.

Maßnahmen im Leitlinienentwicklungs- und Konsentierungsprozess

Basierend auf der Bewertung der Interessenerklärungen wurden unter Berücksichtigung der Empfehlungen der AWMF folgende Maßnahmen vorgesehen:

- Mitglieder mit **geringen** Interessenkonflikten werden von Leitungsfunktionen in der Leitlinienkoordination ausgeschlossen. Bei diesen Betroffenen werden keine weiteren Konsequenzen betreffend der Leitlinienentwicklung und -Konsentierung ergriffen.
- Mitglieder mit **moderaten** Interessenkonflikten enthalten sich bei der Abstimmung der spezifischen Themen, bei denen moderate Interessenkonflikte erkannt wurden. Die Betroffenen können an den fachlichen Sitzungen und Diskussionen teilnehmen sowie zu der Entwicklung der Empfehlungen beitragen.
- Mitglieder mit **hohen** Interessenkonflikten nehmen nicht an der Erarbeitung und Entwicklung der Empfehlungen und bei der Abstimmung der spezifischen Themen teil, in denen für sie moderate Interessenkonflikte erkannt wurden. Damit die Expertise nicht verloren geht und die fachlichen Kompetenzen der Betroffenen weiterhin zum Erfolg des

Leitlinienprojekts beitragen können, werden alle Ergebnisse der durchgeführten Datenrecherche mit Evidenztabellen und Vorschlägen für Schlussfolgerungen sowie die Empfehlungsvorschläge den betroffenen Personen schriftlich zur Kommentierung und Ergänzung vorgelegt. Die schriftlichen Kommentare und Vorschläge werden von den Leitlinienkoordinatoren sorgfältig geprüft, der Leitliniengruppe zur Kenntnis gegeben (durch neutrale Moderation) und im Entscheidungsprozess berücksichtigt.

Die Interessenerklärungen sowie die Ergebnisse der Interessenkonfliktbewertung und Maßnahmen wurden in **Anhang A** dargestellt.

7. Externe Begutachtung und Verabschiedung

Die Gesamtverabschiedung der Leitlinie erfolgte zunächst im E-Mail-Umlaufverfahren durch alle Mitglieder der Leitliniengruppe. Die Leitlinie einschließlich aller Kapitel mit Empfehlungen, Hintergrundtexten sowie des Leitlinien- und Evidenzberichts wurde allen beteiligten Fachgesellschaften und Patientenvertretungen zur Durchsicht und gegebenenfalls Kommentierung vorgelegt und danach der AWMF zur Begutachtung und Freigabe eingereicht.

Eine öffentliche Konsultationsphase zur externen Begutachtung, in der mit Fachleuten aus dem medizinischen Bereich, Patientenvertretungen sowie ggf. Methodikern oder Methodikerin, die nicht an der Leitlinienerstellung beteiligt waren, die Leitlinien begutachten, konnte aus Zeitgründen nicht durchgeführt werden. Grund hierfür war die vom Innovationsfonds des Gemeinsamen Bundesausschusses auf zwei Jahre begrenzte Laufzeit des geförderten Projekts der Leitlinienerstellung.

Die formale Verabschiedung erfolgte durch die Vorstände aller beteiligten Fachgesellschaften und Organisationen. Sollten Änderungen oder Ergänzungen an konsenspflichtigen Passagen gewünscht werden, müssen sie erneut innerhalb der Leitliniengruppe abgestimmt und den Vorständen der anderen beteiligten Fachgesellschaften vorgelegt werden. Die endgültige Verabschiedung erfolgte durch die Vorstände der herausgebenden Fachgesellschaft DGKJ.

Im Rahmen der Verabschiedung der Leitlinie bestand innerhalb der DGKJ Dissens hinsichtlich der Empfehlung zum populationsweiten Screening auf HeFH bei Kindern im Alter von 5 bis 11 Jahren (Empfehlung 3.5.3.2). Der DGKJ-Vorstand und die Leitlinienkoordination standen hierzu im Zeitraum vom 26.02.2026 bis zum 25.08.2026 im Austausch zur Formulierung dieses Sondervotums, unter Berücksichtigung von Hinweisen der AWMF. Der DGKJ-Vorstand erarbeitete eine endgültige Fassung eines Sondervotums zum populationsweiten Screening auf HeFH bei Kindern im Alter von 5 bis 11 Jahren (Empfehlung 3.5.3.2). Eine Bewertung des DGKJ-Vorstands zu den Screeningkriterien sowie die Geneüberstellung mit der Bewertung durch die Leitliniengruppe finden sich in **Anlage B** des Leitlinienreports.

8. Verbreitung und Implementierung

8.1 Verbreitung

Veröffentlichung

Die Langfassung der Leitlinie sowie die dazugehörigen Evidenz- und Leitlinienberichte werden nach der Überprüfung und Freigabe durch die AWMF auf den Webseiten der DGKJ (*https://www.dgkj.de/unsere-arbeit/wissenschaft/leitlinien*) und der AWMF (*https://www.awmf.org/*) freizugänglich veröffentlicht und dort allen Interessierten zum Download bereitgestellt.

Eine englische Fassung der Leitlinien wird angestrebt. Die englische Fassung wird auf Grundlage der endgültig verabschiedeten Leitlinie, einschließlich der konsentierten Empfehlungen und zugehörigen Hintergrundtexte, erarbeitet. Die Erstellung einer englischen Kurzfassung der Leitlinie ist nach Veröffentlichung und offizieller Verabschiedung der Leitlinienlangfassung vorgesehen. Darüber hinaus wird angestrebt, diese bei einer internationalen Fachzeitschrift einzureichen, um die internationale Verbreitung und Sichtbarkeit der Leitlinie zu erhöhen. Die Umsetzung ist zeitlich aufwendig und erfolgt daher außerhalb des Förderzeitraums des Innovationsfonds.

Zusätzlich wird eine Kurzfassung mit den Empfehlungen in einer Fachzeitschrift veröffentlicht. Die Erarbeitung dieser Kurzfassung erfolgt nach der Veröffentlichung und offiziellen Verabschiedung der Leitlinienlangfassung, um sicherzustellen, dass die Kurzfassung sämtliche konsentierten Empfehlungen sowie die zugrunde liegenden Hintergrundstext der verabschiedeten Leitlinie vollständig abbildet.

Ergänzend ist eine kompakte praktische Fassung für Ärzte und Ärztinnen vorgesehen, die auf ca. zwei Seiten zusammengefasst und zur Publikation an eine deutschsprachige Fachzeitschrift eingereicht wird. Diese Kurzfassung soll eine schnelle Anwendung im klinischen Alltag ermöglichen, die Verbreitung in der Breite ermöglichen und dazu beitragen, die Empfehlungen unmittelbar in die Versorgungspraxis zu integrieren. Durch die Veröffentlichung in einer geeigneten Fachzeitschrift soll zudem eine hohe Reichweite innerhalb der pädiatrischen Fachwelt erzielt werden. Aus Kapazitätsgründen ist die Erstellung dieser kompakten praktischen Fassung erst nach der offiziellen Verabschiedung der Leitlinie vorgesehen und erfolgt außerhalb des Förderzeitraums des Innovationsfonds.

Die Leitlinie wird zusätzlich über die Kommunikationskanäle der beteiligten Organisationen verbreitet, insbesondere über Newsletter und Social-Media-Plattformen der AWMF, der DGKJ, der Stiftung Kindergesundheit und der beteiligten Fachorganisationen. Auch in den Leitlinien-Podcasts der DGKJ (*https://www.dgkj.de/unsere-arbeit/wissenschaft/leitlinien*) sollen wichtige Empfehlungen sowie zentrale Neuerungen und Ergänzungen vorgestellt werden. Das Podcast-Format bietet den Vorteil, dass Inhalte praxisnah, kompakt und zeitlich flexibel genutzt werden können und so eine breite Zielgruppe erreicht wird.

Darüber hinaus wird angestrebt, die Leitlinien in der Kolumne „Neue Leitlinien erschienen“ des Deutschen Ärzteblatts anzukündigen, sodass sie die Aufmerksamkeit weiter Kreise behandelnder Ärztinnen und Ärzte erhält.

Formate

Zur Förderung der Nutzung werden unterschiedliche Formate bereitgestellt.

- **Für Fachkreise**: Für professionelle Nutzende wird neben der Langversion und dem Leitlinienreport (zur Dokumentation der Methodik) eine Kurzfassung erstellt. Diese Kurzfassung mit allen Empfehlungen wird in einer nationalen oder internationalen Fachzeitschrift veröffentlicht und gewährleistet eine solche hohe Reichweite bei Fachpersonen, die Kinder und Jugendliche mit Hyperlipidämie betreuen. Ergänzend werden die Abbildungen, insbesondere zu Behandlungsalgorithmen, in Folienformat vorbereitet, die für Kongresse, Konferenzen sowie für die Fort- und Weiterbildung eingesetzt werden können.
- **Für die Praxis**: Für die praktische Anwendung wird zusätzlich die auf zwei Seiten reduzierte praktische Kitteltaschenversion geplant, um eine schnelle Orientierung und die Anwendung im klinischen Alltag zu erleichtern.

Die geplante digitale Verbreitung über die Leitlinien-App der Stiftung Kindergesundheit und der Europäischen Akademie für Pädiatrie konnte im Förderzeitraum des Innovationsfonds nicht realisiert werden. Eine Umsetzung dieses Vorhabens könnte abhängig von den verfügbaren Kapazitäten der Stiftung Kindergesundheit und der Europäischen Akademie für Pädiatrie nach dem Förderzeitraum des Innovationsfonds erfolgen.

Patientenleitlinien konnten aufgrund von Zeitmangel im Rahmen des Förderprojekts nicht entwickelt werden.

8.2 Implementierung

Gemäß dem AWMF-Regelwerk sollen im Rahmen der Vorbereitung der Implementierung zunächst mögliche organisatorische, strukturelle, personelle und finanzielle Barrieren identifiziert und entsprechende Lösungsvorschläge oder angestrebte Aktivitäten zur Beförderung der Umsetzung entwickelt werden. Beispiele für empfohlene Strategien sind interaktive Fortbildungen zu den Leitlinieninhalten, die Diskussion der Leitlinie in Qualitätszirkeln und die Bildung lokaler Gruppen zur Übernahme bzw. Anpassung der Leitlinie. Die Ergebnisse der Barrierenanalyse und die beschriebenen Lösungsstrategien müssen zur transparenten Umsetzung in der Leitlinie oder im Leitlinienreport dargelegt werden.

Im Rahmen der Konsensuskonferenzen wurden die förderlichen Faktoren (Facilitators) und die hinderlichen Faktoren (Barriers) genannt und diskutiert. Im folgenden Abschnitt werden sie beschrieben.

8.2.1 Förderliche Faktoren (Facilitators)

Diagnostische und therapeutische Voraussetzungen

Ein förderlicher Faktor ist, dass die wesentlichen diagnostischen und therapeutischen Voraussetzungen für eine Leitlinienimplementierung bereits im deutschen Gesundheitssystem vorhanden sind. Die Testung von Lipidprofilen ist standardisiert und deutschlandweit verfügbar. Therapeutische Optionen stehen bereit. So sind Statine ab einem Alter von 8–10 Jahren für Kinder mit FH zugelassen, Ezetimib ist ebenfalls verwendbar, und für besonders schwere Fälle wie Kinder mit homozygoter FH stehen weitere Therapie-Optionen wie PCSK9-Inhibitoren oder die Lipidapherese in spezialisierten Zentren zur Verfügung.

Verfügbare Lipid-Ambulanzen und spezialisierte Zentren in Deutschland bieten wichtige Referenzstrukturen für komplexe Fälle und sichern damit die fachliche Expertise im Versorgungssystem.

Stärkung der Prävention und Gesundheitskompetenz in Deutschland

Die deutsche Gesundheitspolitik richtet zunehmend den Fokus auf die Stärkung der Prävention und Gesundheitskompetenz, beispielsweise über Disease-Management-Programme und Prävention einer Herz-Kreislauf-Erkrankung. Gleichzeitig ist das öffentliche Bewusstsein der Gesellschaft für kardiovaskuläre Risiken durch Präventionsprogramme verstärkt. Dies fördert die Akzeptanz für Screening zur frühen Identifikation einer FH.

Mögliche Integration in bestehende Vorsorgeuntersuchungen

Ein wesentlicher Vorteil im deutschen Kontext besteht darin, ein Angebot für mögliche Screeningmaßnahmen (Kaskadenscreening, selektives Screening oder populationsweites Screening) zur frühen Identifikation von Betroffenen mit einer FH in die etablierten U-Untersuchungen zu integrieren. Diese Vorsorgetermine bieten einen nahezu flächendeckenden und standardisierten Zugang zu Kindern und Jugendlichen. Die Bestimmung eines Lipidprofils lässt sich dabei in den Ablauf der Untersuchungen einbinden.

8.2.2 Hinderliche Faktoren (Barriers)

Ressourcenknappheit in der Primärversorgung (Hausärzte/Pädiater)

Die Umsetzung eines populationsweiten Screenings wurde wegen des hohen Aufwands für KinderärztInnen und Allgemeinmediziner (zusätzliche Patientenkontakte, Aufklärung) sowie potenzieller Engpässe in spezialisierten pädiatrischen Lipidambulanzen in der Konsensuskonferenz diskutiert. Schätzungen zufolge würden durch ein Screening mehrere zusätzliche Patientenkontakte pro Tag für KinderärztInnen und Allgemeinmediziner entstehen. Auch würde eine zusätzliche Blutentnahme (z. B. im Rahmen der U9-Untersuchung) die Belastung des bestehenden Untersuchungsschemas deutlich erhöhen. Da die personellen und zeitlichen Ressourcen in der Versorgung begrenzt sind, wurde von Vertretern der Berufsverbände eine klare Priorisierung gefordert.

Ein zentrales Hindernis für die Implementierung von Screeningstrategien ist die mangelnde systemische Einbindung ins Gesundheitssystem. Screening und genetische Testungen für FH sind bisher nicht systematisch in der GKV abgebildet. Auch die Beratungs- und Koordinationsleistungen für Familien werden nicht bzw. nicht angemessen honoriert. Ohne verbindliche Finanzierung bleibt die Umsetzung daher häufig vom individuellen Engagement einzelner Praxen und Praxisteams abhängig, was die flächendeckende Implementierung deutlich behindert.

Regionale Versorgungsengpässe

Spezialisierte pädiatrische Lipidambulanzen bzw. Stoffwechselzentren, die für die Mitbetreuung der FH-Betroffenen erforderlich sind, sind vorhanden, sind in ihrer Verfügbarkeit regional begrenzt, sodass eine flächendeckende Versorgung nicht gewährleistet ist. Zudem sind die Kapazitäten aufgrund begrenzter personeller und anderer Ressourcen limitiert. Eine eingehende Verhaltensberatung sowie die Indikationsstellung für bestimmte Medikamente sollten in diesen spezialisierten Einrichtungen erfolgen, deren Erreichbarkeit begrenzt ist. Dies könnte einen hinderlichen Faktor für die Implementierung der Leitlinie darstellen.

Zeitmangel und organisatorische Komplexität im Praxisalltag

Ein weiteres Hindernis ergibt sich aus der hohen Arbeitsbelastung in pädiatrischen und allgemeinmedizinischen Praxen in vielen Gebieten. Die umfassende Erhebung der Familienanamnese, die Einholung von Einwilligungen sowie die Koordination des Kaskadenscreenings und die Aufklärung im Rahmen genetischer Testungen sind zeitintensiv. Ohne digitale Unterstützung, standardisierte Formulare und praxisnahe Tools könnte es dazu führen, dass Leitlinienempfehlungen in der Routineversorgung nicht konsequent umgesetzt werden.

Bedenken über lebenslange Medikamente bei Kindern

Auf Seiten von Eltern und FH-Betroffenen bestehen Vorbehalte gegenüber einer frühen Statintherapie im Kindesalter. Diese beruhen häufig auf Sorgen bezüglich der Sicherheit und Vorbehalten gegenüber einer „lebenslangen Medikation“. Obwohl Studien eine gute Verträglichkeit und Wirksamkeit zeigen, bleibt die Akzeptanz vielfach eingeschränkt. Verstärkt wird das Problem durch soziale Ungleichheit, da Familien mit geringerer Gesundheitskompetenz schwerer erreichbar sind. Hier wäre eine eingehende Beratung und Begleitung betroffener Familien wichtig, die entsprechende Kompetenzen und Ressourcen erfordert.

Wissenslücke

Es bestehen weiterhin Wissenslücken hinsichtlich der diagnostischen Schwellenwerte, des optimalen Zeitpunkts zum Therapiebeginn direkter Evidenz zum Nutzen und Schaden eines populationsbasierten Screenings. Dies führt auch in Deutschland zu Zurückhaltung im medizinischen Personal, da das Risiko einer möglichen Überdiagnostik und daraus folgende

Übertherapie nicht eindeutig geklärt sind. Diese Wissenslücken führen in der Praxis zu einem abweichenden Versorgungsverhalten und behindern die konsequente Umsetzung von Leitlinienempfehlungen.

8.3 Messkriterien für die Bewertung der Prozess - und / oder Ergebnisqualität der Leitlinie: Qualitätsziele, Qualitätsindikatoren

Es wird eine begleitende Evaluierung nach AWMF-Regelwerk empfohlen, die sich an den spezifischen Zielen der Leitlinie orientiert und hierfür geeignete Messgrößen zur Bewertung der Prozess- und Ergebnisqualität festlegt.

Das Monitoring soll kontinuierlich erfolgen, z.B. im Format einer registerbasierten Erfassung, z.B. über ein bundesweites pädiatrisches Register mit standardisierter elektronischer Dokumentation durch Praxen und spezialisierte Zentren, und zweitens ergänzenden Querschnittsbefragungen zur Abbildung von Versorgungsrealität, Barrieren und regionalen Unterschieden. Die zentrale Auswertung, etwa durch Fachgesellschaften, erfolgt mit Rückmeldung an Praxen und Kliniken in Form eines Benchmark-Berichts.

Als Key Performance Indikators können infrage kommen:

- Anteil von Risiko-Kindern mit Lipidprofil an insgesamt getesteten Fällen
- Anteil bestätigter FH-Fälle mit eingeleitetem (Reverse-) Kaskadenscreening an insgesamt einbezogenen Fällen
- Median des Zeitintervalls zwischen Verdachtsdiagnose einer HeFH und Therapiebeginn
- Ausmaß der längerfristig (z. B. ein Jahr nach Therapiebeginn) erreichten LDL-C-Reduktion (in mmol/L [mg/dL] oder in %) gegenüber dem Ausgangswert vor Therapie
- Überweisungsquote schwerer Fälle an Spezialzentren

9. Gültigkeitsdauer und Aktualisierungsverfahren

9.1 Datum der letzten inhaltlichen Überarbeitung und Status

Die Gültigkeit der Leitlinie beträgt 5 Jahre, vom 17.12.2025 bis zum 16.12.2030.

9.2 Aktualisierungsverfahren

Die Aktualisierung erfolgt alle 5 Jahre gemäß den Vorgaben der AWMF. Eine Aktualisierung und ggf. Überarbeitung nach AWMF-Regelwerk sollte im Januar 2031 über den DGKJ-Vorstand initiiert und koordiniert werden.

Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin e.V. (DGKJ)
Chausseestr. 128/129, 10115 Berlin
Tel. +49 30 3087779-21
E-Mail: office(at)dgkj.de

Eine vorgezogene Aktualisierung der Leitlinien würde lediglich bei Vorliegen einer ausschlaggebenden neuen Entwicklung der Evidenz zur Diagnostik und Therapie von Hyperlipidämie bei Kindern und Jugendlichen erfolgen.

10. Forschungsfragen

Im Hintergrundtext der Leitlinie wurden offene Forschungsfragen benannt und im entsprechenden Kapitel eingeordnet (z. B. Kapitel 3.5.3 Populationsweites Screening der Leitlinie).

Ergänzend dazu empfiehlt die **Gesellschaft für Pädiatrische Radiologie (GPR) e.V.** für die nächste Aktualisierung folgende, die Bildgebung betreffenden Punkte hinsichtlich ihrer (zukünftigen) klinischen Rolle zu berücksichtigen:

- Die multiparametrische Sonografie der Leber sollte explizit erwähnt werden. Neben B-Bild und Dopplersonografie ist die sonografische Quantifizierung des Leberfettgehalts hervorzuheben, die zunehmend standardisiert verfügbar ist und eine nichtinvasive Abschätzung einer Steatose erlaubt. Die Ultraschall-Elastografie hat sich nicht nur in spezialisierten Leber- und Stoffwechselambulanzen mittlerweile als Bestandteil der klinischen Routine etabliert. Sie ermöglicht eine nichtinvasive Abschätzung der Lebersteifigkeit und kann in Kombination mit der Leberfettquantifizierung und weiteren sonografischen Parametern eine differenzierte Risikostratifizierung sowie Verlaufsbeurteilung ermöglichen.
- Darüber hinaus sollte auch die Quantifizierung von Leberfett und Leberfibrose mittels Magnetresonanztomografie (MRT) berücksichtigt werden. MRT-basierte Verfahren ermöglichen eine valide, reproduzierbare und nichtinvasive Quantifizierung, die insbesondere für wissenschaftliche Fragestellungen, aber auch Therapiekontrolle aktuell v.a. in spezialisierten Zentren von Bedeutung ist.
- Im Kontext der kardiovaskulären Risikostratifizierung sollte ergänzend die Koronarkalkbestimmung mittels Computertomografie (CT) erwähnt werden. Es sollte dabei aber einschränkend ausdrücklich auf die Strahlenexposition sowie die derzeit in der Routine nicht etablierte Anwendung im Kindes- und Jugendalter hingewiesen werden. Es liegen zunehmend Daten zur prognostischen Bedeutung bei jungen Erwachsenen vor, sodass eine Anmerkung sinnvoll erscheinen könnte.
- Schließlich könnten bildgebende Verfahren zur Plaque-Charakterisierung adressiert werden. Diese Methoden befinden sich derzeit überwiegend im Forschungsstadium, könnten jedoch langfristig zusätzliche Informationen zur Plaque-Vulnerabilität liefern und damit zur weiterführenden kardiovaskulären Risikobeurteilung beitragen, insbesondere Ultraschall-, aber auch MRT-basierte Gewebecharakterisierung und Texturanalysen (u.a. mit unterstützenden KI-Tools).

Anhänge

Anhang A: Tabelle zur Erklärung von Interessen und Umgang mit Interessenkonflikten, Stand: August 2025 42

Anhang B: Bewertung der Kriterien nach Wilson und Jungner für ein populationsweites Screening auf HeFH bei Kindern im Alter von 5 bis 11 Jahren durch den DGKJ-Vorstand und durch die Leitlinienkoordinationsgruppe 65

Anhang C: Einreichung zur Publikation bei der AWMF 70

Anhang A: Tabelle zur Erklärung von Interessen und Umgang mit Interessenkonflikten, Stand: August 2025

Im Folgenden sind die Interessenerklärungen als tabellarische Zusammenfassung dargestellt sowie die Ergebnisse der Interessenkonfliktbewertung und Maßnahmen, die nach Diskussion der Sachverhalte von der der LL-Gruppe beschlossen und im Rahmen der Konsensuskonferenz umgesetzt wurden.

Folgende Kriterien wurden mit folgenden Konsequenzen entsprechend des AWMF-Regelwerks umgesetzt:

1. Geringe Interessenkonflikte: thematisch relevante Vorträge finanziert von kommerziellen Firmen mit thematischer Relevanz – Konsequenz: Einschränkung der Leitungsfunktion für betreffendes Thema
2. Moderate Interessenkonflikte: thematisch relevante Advisory board-Tätigkeit und/oder kommerziell finanzierte Studien/Register an Abteilung (institutionell) in verantwortlicher Position (PI, Managementverantwortung) – Konsequenz: Limitierung der Leitungsfunktion in thematisch relevanter AG und Enthaltung bei der Abstimmung oder Abstimmung in Kategorie „mit COI“ (zählt nicht in Grundgesamtheit) bei thematisch relevanten Empfehlungen
3. Hohe Interessenkonflikte: Patent/ hoher Aktienbesitz/Honorare/Gelder >100.000€ im Zeitraum persönlich und/oder institutionell, Advisory board/Gutachtertätigkeit, Vorträge, Studien/Registerfinanzierung in verantwortlicher Position; Grenze festgelegt für diese LL durch die LL-Koordination) im Zeitraum – Konsequenz: Keine Teilnahme an thematisch relevanter AG, keine Teilnahme an Abstimmung zu thematisch relevanten Empfehlungen, schriftliche Stellungnahme. Die Regelung mit der Obergrenze wurde von betroffenen LL-Gruppenmitgliedern z.T. kritisch gesehen, insbesondere die Berücksichtigung institutioneller Bezüge.

Ergebnisse der Bewertung der Interessenerklärungen für die LL S3 Leitlinie zur Diagnostik und Therapie von Hyperlipidämien bei Kindern und Jugendlichen

Nr.	Name des/der Mandatstagenden	Interessenskonflikt in Bezug auf die Themenschwerpunkte der einzelnen Arbeitsgruppen				
		AG 1: Epidemiologie und Grundlagen des Lipoproteinstoffwechsels AG Leiterin: Dr. Juliane Grünzner (DGFL)	AG 2: Screening AG Leiter: Prof. Dr. med. Berthold Koletzko (DGKJ, APS)	AG 3: Diagnostik AG Leiter: Prof. Dr. Johannes Häberle (APS)	AG 4: Therapie 1: Nicht medikamentöse Maßnahmen AG Leiterin: Dr. Bernadeta Patro-Golab (DGKJ)	AG 5: Therapie 2: Medikamentöse Maßnahmen AG Leiterin: PD Dr. med. Diana Ballhausen (SGP)
1	Arens	Keine	**Moderat**	Keine	Keine	**Moderat**
2	Ballhausen	Keine	Keine	Keine	Keine	Keine
3	Bechtold-Dalla P.	Keine	Keine	Keine	Keine	**Moderat**
4	Becker	Keine	Keine	Keine	Keine	**Moderat**
5	Birner-Grünberger	Keine	Keine	Keine	Keine	Keine
6	Böhm	Keine	Keine	Keine	Keine	Keine
7	Dietz	Keine	Keine	Keine	Keine	**Moderat**
8	Dokoupil	Keine	Keine	Keine	Keine	Keine
9	Eggert	Keine	Keine	Keine	**Moderat**	Keine
10	Gomes [a)]	Keine	Keine	Keine	Keine	Keine
11	Greber-Platzer	Keine	Keine	Keine	Keine	**Moderat**
12	Grünzner	Keine	Keine	Keine	Keine	Keine
13	Häberle	Keine	Keine	Keine	Keine	Keine
14	Jochum	Keine	Keine	Keine	Keine	Keine
15	Joisten	Keine	Keine	Keine	Keine	**Moderat**
16	Kamrath	Keine	Keine	Keine	Keine	**Moderat**
17	Koletzko	Keine	Keine	Keine	Keine	Keine
18	Kordonouri	Keine	**Moderat**	Keine	Keine	**Moderat**
19	Kreuder	Keine	Keine	Keine	Keine	Keine
20	Laufs	Keine	Keine	Keine	Keine	**Hoch**
21	Le Thi [a)]	Keine	Keine	Keine	Keine	Keine
22	Leipold	Keine	Keine	Keine	Keine	**Gering**
23	Lorkowski	Keine	Keine	Keine	Keine	**Moderat**

Nr.	Name des/der Mandatstagenden	Interessenskonflikt in Bezug auf die Themenschwerpunkte der einzelnen Arbeitsgruppen				
		AG 1: Epidemiologie und Grundlagen des Lipoproteinstoffwechsels AG Leiterin: Dr. Juliane Grünzner (DGFL)	AG 2: Screening AG Leiter: Prof. Dr. med. Berthold Koletzko (DGKJ, APS)	AG 3: Diagnostik AG Leiter: Prof. Dr. Johannes Häberle (APS)	AG 4: Therapie 1: Nicht medikamentöse Maßnahmen AG Leiterin: Dr. Bernadeta Patro-Golab (DGKJ)	AG 5: Therapie 2: Medikamentöse Maßnahmen AG Leiterin: PD Dr. med. Diana Ballhausen (SGP)
24	Maibaum	Keine	Keine	Keine	Keine	Keine
25	Mentzel	Keine	Keine	Keine	Keine	Keine
26	Nohl-Deryk [b)]	Keine	Keine	Keine	Keine	Keine
27	Nothacker [a)]	Keine	Keine	Keine	Keine	Keine
28	Oberhoffer-Fritz	Keine	Keine	Keine	Keine	**Moderat**
29	Patro-Golab	Keine	Keine	Keine	Keine	Keine
30	Popert	Keine	Keine	Keine	Keine	Keine
31	Roth [a)]	Keine	Keine	Keine	Keine	Keine
32	Schlein	Keine	Keine	Keine	Keine	**Moderat**
33	Schunkert	Keine	Keine	Keine	Keine	**Moderat**
34	Vogt	Keine	Keine	Keine	Keine	**Hoch**
35	Voigt	Keine	Keine	Keine	Keine	Keine
36	Weghuber	Keine	Keine	Keine	Keine	**Moderat**
37	Wolfarth	Keine	Keine	Keine	Keine	Keine
38	Greiner	Keine	Keine	Keine	Keine	Keine
49	Kalus	Keine	Keine	Keine	Keine	Keine
40	Oster	Keine	Keine	Keine	Keine	Keine

Anmerkungen:

a) Keine Mandatsträgerin/kein Mandatsträger

b) Herr Nohl-Deryk ist zurückgetreten, Herr Maibaum, DEGAM tritt an seine Stelle.

Auswertung der Interessenerklärungen nach Arbeitsgruppen/Themen der Leitlinie

Bewertung der Interessenerklärungen	Anzahl der bewerteten IE	Keine	Gering	Moderat	Hoch
AG 1: Epidemiologie und Grundlagen des Lipoproteinstoffwechsels	40	40	0	0	0
AG 2: Screening	40	38	0	2	0
AG 3: Diagnostik	40	40	0	0	0
AG 4: Therapie 1: Nicht medikamentöse Maßnahmen	40	39	0	1	0
AG 5: Therapie 2: Medikamentöse Maßnahmen	40	24	1	13	2

Im Folgenden sind die Interessenerklärungen tabellarisch zusammengefasst, und zusammen mit den Ergebnissen der Interessenkonfliktbewertung und den Maßnahmen, die nach Diskussion der Sachverhalte von der Leitliniengruppe beschlossen und im Rahmen der Konsensuskonferenz umgesetzt wurden, dargestellt.

	Tätigkeit als Berater*in und/oder Gutachter*in	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags-/oder Schulungs-tätigkeit	Bezahlte Autor*innen-/oder Coautor*innenschaft	Forschungs-vorhaben/ Durchführung klinischer Studien	Eigentümer*innen-interessen (Patent, Urheber*innen-recht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Von IE betroffene Themen der Leitlinie, Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz
Arens, Stefan	Nein	Nein	Deutsche Gesellschaft zur Bekämpfung von Fettstoffwechselstörungen (Lipid-Liga) e.V., Danone Nutricia, Verein zur Förderung der Fortbildung in der Gastroenterologie und Ernährung, MHH	Nein	Sanofi Medizinische Hochschule Hannover University Children's Hospital, University Medical Center, Ljubljana, Slovenia, Medpace	Nein	Mitglied: Deutsche Gesellschaft für Kinderheilkunde und Jugendmedizin (DGKJ), Mitglied: Gesellschaft für Pädiatrische Gastroenterologie, Hepatologie und Ernährung (GPGE), Mitglied: European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (ESPGHAN), Mitglied: European Atherosclerosis Society (EAS), Mitglied: Deutsche Gesellschaft für Pädiatrische Infektiologie (DGPI), Wissenschaftliche Tätigkeit: Drei Publikationen zur Familiären Hypercholesterinämie, Wissenschaftliche Tätigkeit: Allgemeinpädiatrische Publikationen, vorwiegend zu PIMS-TS, Klinische Tätigkeit: Allgemeine Pädiatrie Pädiatrische Gastroenterologie Pädiatrische Lipidologie, Beteiligung an Fort-/Ausbildung: Tagungs-Präsident des 21. Heiner-Brunner-Seminars der GPGE, November 2022, Persönliche Beziehung: nein	Thema: Früherkennung/Screening und medikamentöse Therapie – Bewertung: moderate Interessenkonflikte - Konsequenz: Stimmenthaltung bei Themen zu Früherkennung/Screening und medikamentösen Therapien

	Tätigkeit als Berater*in und/oder Gutachter*in	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags-/oder Schulungs-tätigkeit	Bezahlte Autor*innen-/oder Coautor*innenschaft	Forschungs-vorhaben/ Durchführung klinischer Studien	Eigentümer*innen-interessen (Patent, Urheber*innen-recht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Von IE betroffene Themen der Leitlinie, Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz
PD Dr. med. Ballhausen, Diana	Nutricia Metabolics	Nein	Nein	Nein	Nutricia Metabolics	Nein	Mitglied: SSIEM, Mitglied: APS, Mitglied: Swiss Group for Inborn Errors of Metabolism (SGIEM), Wissenschaftliche Tätigkeit: glutaric aciduria type I, Wissenschaftliche Tätigkeit: methylmalonic aciduria, Wissenschaftliche Tätigkeit: phenylketonuria, Klinische Tätigkeit: inborn errors of metabolism, Beteiligung an Fort-/Ausbildung: member of ETAC (SSIEM)	keine Interessenkonflikte
Prof. Dr. Bechtold-Dalla Pozza, Susanne	Gerichtsgutachten	Advisory Board von Biomarin, Novo Nordisk, Mereo, Merck, Alexion, Pfizer	Vorträge mit Honoraren der Pharmaindustrie: Novo Nordisk, Biomarin, Sandoz, Alexion, Merck, ohne Pharma: Update-Reihe Pädiatrie	Buchautor: Thieme, Elsevier	nein	nein	Mitglied: Leitlinienkoordinatorin und bisheriges Vorstandsmitglied der DGPEAD, vormals DGKED, Wissenschaftliche Tätigkeit: nein, Klinische Tätigkeit: im Rahmen der Diabetologie, Beteiligung an Fort-/Ausbildung: nein, Persönliche Beziehung: nein	Thema: medikamentöse Therapie – Bewertung: moderate Interessenkonflikte - Konsequenz: Stimmenthaltung bei Themen der medikamentösen Therapie
Dr. Becker, Marianne	Nein	Novo Nordisk, Daiichi Sankyo Belgium, Pfizer	Nein	Nein	Nein	Nein	Mitglied: BELSPEED (Belgian-Luxemburgish Society for Pediatric Endocrinology and Diabetology; Secretary, Wissenschaftliche Tätigkeit: Familial Hypercholesterloemia, Minipuberty, growth, Klinische Tätigkeit: Pediatric endocrinology, diabetology and lipidology consultations	Thema: medikamentöse Therapie – Bewertung: moderate Interessenkonflikte - Konsequenz: Stimmenthaltung bei Themen der medikamentösen Therapie
Prof. Dr. Birner-Grünberger, Ruth	nein	nein	nein	nein	nein	nein	Mitglied: nein, Wissenschaftliche Tätigkeit: nein, Klinische Tätigkeit: nein, Beteiligung an Fort-/Ausbildung: nein, Persönliche Beziehung: nein	keine Interessenkonflikte
Mag. Böhm, Anna Andrea	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Mitglied: FH Europe Foundation	keine Interessenkonflikte
Dietz, Kerstin	nein	nein	nein	nein	als Studienassistenz	nein	Mitglied: Beisitzerin im Vorstand Cholesterin Co e.V.: Patientenorganisation für Patienten mit Familiärer Hypercholesterinämie oder anderen schweren genetischen Fettstoffwechselstörungen (CholCo), Wissenschaftliche Tätigkeit: nein, Klinische Tätigkeit: nein, Beteiligung an Fort-/Ausbildung: nein, Persönliche Beziehung: nein	Thema: medikamentöse Therapie – Bewertung: moderate Interessenkonflikte - Konsequenz: Stimmenthaltung bei Themen der medikamentösen Therapie
Dr. Dokoupil, Katharina	Nein	NNI Expertenrat, Nestlé	Vorträge für Kurs	Nein	Nein	Nein	Mitglied: ESPGHAN, Mitglied: SSIEM, Mitglied: APD (Arbeitskreis	keine Interessenkonflikte

	Tätigkeit als Berater*in und/oder Gutachter*in	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags-/oder Schulungs-tätigkeit	Bezahlte Autor*innen-/oder Coautor*innenschaft	Forschungs-vorhaben/ Durchführung klinischer Studien	Eigentümer*innen-interessen (Patent, Urheber*innen-recht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Von IE betroffene Themen der Leitlinie, Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz
			Ernährungsmedizin, veranstaltet von DAEM, GI Medical Symposium Nutrition Kongress, Takeda, Basisschulung enterale Ernährung in der Pädiatrie-Live-online Seminar von Fresenius, Fortbildung "Akademie pädiatrische Diätetik" von Nutricia				Pädiatrischer Diätetik), Wissenschaftliche Tätigkeit: Einsatz einer Formelnahrung auf Aminosäurebasis bei Säuglingen und Kinder mit komplexen Krankheitsbild (NICC-Studie, Nutricia), Wissenschaftliche Tätigkeit: Nahrung als Trigger der eosinophilen Ösophagitis (Publikation für "Die Gastroenterologie"), Wissenschaftliche Tätigkeit: Therapie von Kindern mit Phenylketonurie mit Sapropterin (KOGNITO-Studie, BioMarin), Klinische Tätigkeit: Ernährungsberatung bei Kindern mit angeborenen Stoffwechselkrankheiten, Klinische Tätigkeit: Ernährungsberatung bei Kindern mit Gastrointestinalen Erkrankungen (Zöliakie, Kurzdarmsyndrom, CED), Beteiligung an Fort-/Ausbildung: Nein, Persönliche Beziehung: Nein	
Prof. Dr. Egert, Sarah	nein	nein	nein	nein	Universitätsklinikum Bonn	nein	Mitglied: Mitglied im wissenschaftlichen Präsidium der Deutschen Gesellschaft für Ernährung (DGE); Mitglied der DGE-Arbeitsgruppen "Protein-Leitlinie", "Vitamin D", "Referenzwert essentielle Fettsäuren" , Mitglied: Mitglied der Deutschen Gesellschaft für Ernährungsmedizin (DGEM)und The European Society for Clinical Nutrition and Metabolism (ESPEN) , Mitglied: Mitglied im BerufsVerband Oecotrophologie e.V. (VDOE) , Wissenschaftliche Tätigkeit: Methodischer Schwerpunkt: Kontrollierte Ernährungsstudien Forschungsschwerpunkte: - Physiologische Wirkungen von Nahrungsfettsäuren, insbesondere pflanzlicher und mariner omega-3 Polyenfettsäuren - Bioverfügbarkeit, Metabolismus und physiologische Wirkungen von Flavonoiden - Postprandialer Stoffwechsel und Einflussfaktoren - Kardiometabolische Wirkung von Ernährungsmustern - Ernährungsphysiologische	Thema: nicht-medikamentöse Therapie – Bewertung: moderate Interessenkonflikte - Konsequenz: Stimmenthaltung bei Thema der nicht-medikamentösen Therapie

	Tätigkeit als Berater*in und/oder Gutachter*in	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags-/oder Schulungs-tätigkeit	Bezahlte Autor*innen-/oder Coautor*innenschaft	Forschungs-vorhaben/ Durchführung klinischer Studien	Eigentümer*innen-interessen (Patent, Urheber*innen-recht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Von IE betroffene Themen der Leitlinie, Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz
							Evaluierung pflanzlicher Proteine - Risikophänotypen und Risikogenotypen für kardiovaskuläre und neurodegenerative Erkrankungen, Klinische Tätigkeit: nein, Beteiligung an Fort-/Ausbildung: nein, Persönliche Beziehung: nein	
Dr. Gomes, Delphina	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Mitglied: Nein, Wissenschaftliche Tätigkeit: Nein, Klinische Tätigkeit: Nein, Beteiligung an Fort-/Ausbildung: Nein, Persönliche Beziehung: Nein	keine Interessenkonflikte
Prof. Dr. Greber-Platzer, Susanne	Monatsschrift Kinderheilkunde	no	SOBI, Ultragenyx, aop orphan, Procter Gamble , Novartis, selper og, BVAEB, Amryt	Ultragenyx, Novartis, MEDahead Ges für Medizin. Information m.b.H.	Ultragenyx, Sanofi, Ministry of Social, Health, Nurse and Consumption Austria, CHEOPS - private foundation	no	Mitglied: Austrian Society Children Protection Medicine, Mitglied: Austrian Society of Pediatrics and Adolescence Medicine, Mitglied: Austrian Atherosclerosis Society, Mitglied: SSIEM, Mitglied: fwf Austria, Mitglied: Austrian Obesity Society, Wissenschaftliche Tätigkeit: MOKI, Klinische Tätigkeit: Clinical Phase III Studies in children with Amgen (Evolocumab in children), Sanofi (Alirocumab in children), Ultragenyx (Evinacumab in adolescents and children), Beteiligung an Fort-/Ausbildung: no, Persönliche Beziehung: no	Thema: medikamentöse Therapie – Bewertung: moderate Interessenkonflikte - Konsequenz: Stimmenthaltung bei Thema der medikamentösen Therapie
Dr. Grünzner, Juliane	Keine	Keine	Keine	Nein	Keine	Keine	Mitglied: DGKJ (Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin), Mitglied: DGFF (Deutsche Gesellschaft zur Bekämpfung von Fettstoffwechselstörungen und ihren Folgeerkrankungen), Wissenschaftliche Tätigkeit: Keine, Klinische Tätigkeit: Pädiatrie, Dyslipidämien bei Kindern, Endokrinologie, Beteiligung an Fort-/Ausbildung: Keine, Persönliche Beziehung: Keine	keine Interessenkonflikte
Prof. Dr. Häberle, Johannes	Schweizerischer Nationalfond, Universität Zürich, Citrin Foundation	nein	nein	nein	nein	nein	Mitglied: Citrin Foundation (Patientenorganisation), Wissenschaftliche Tätigkeit: Harnstoffzyklusstörungen , Klinische Tätigkeit: nein, Beteiligung an Fort-/Ausbildung: Chair des Education and Training Advisory Committee der Society for the study if inborn errors of metabolism (SSIEM), Persönliche Beziehung: nein	keine Interessenkonflikte

	Tätigkeit als Berater*in und/oder Gutachter*in	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags-/oder Schulungs-tätigkeit	Bezahlte Autor*innen-/oder Coautor*innenschaft	Forschungs-vorhaben/ Durchführung klinischer Studien	Eigentümer*innen-interessen (Patent, Urheber*innen-recht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Von IE betroffene Themen der Leitlinie, Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz
PD Dr. med. Jochum, Frank	Fonterra, Humana	A, Nestle Nutrition Institut (NNI)	Präsidium der Deutschen Gesellschaft für Ernährungsmedizin, Deutsche Gesellschaft für Kinder und Jugendmedizin / Ernährungskommission	DGEM / DGKJ / Eigene Publikationen mit Mitarbeitern des klinikeigenen Ernährungsforschungsinstitutes des EWK / Kinderklinik	Fa. Nestle, Fa. Hipp, Fa. Sanofi	Patent	Mitglied: Deutsche Gesellschaft für Kinder und Jugendmedizin (DGKJ), Mitglied: Deutsche Gesellschaft für Ernährungsmedizin (DGEM) Präsident 2018-2020/ Past Präsident 2020-2022, Mitglied: Vereinigung Leitender Kinderärzte und Kinderchirurgen Deutschlands (VLKKD)/ Vorstand Bundesverband. / Stellvertr. Vorsitzender Landesverband Berlin , Mitglied: Berufsverband Kinder- und Jugendmediziner (BVKJ), Mitglied: Gesellschaft für Neonatologie und pädiatrische Intensivmedizin (GNPI) , Wissenschaftliche Tätigkeit: Facharzt für Kinder- und Jugendmedizin SP Neonatologie und päd. Intensivmedizin Päd. Ernährungsforschung / Päd. Intensivmedizin Neonatologie, Klinische Tätigkeit: Chefarzt Klinik für Kinder- und Jugendmedizin incl. Level I Neonatologie / Inst. für päd. Ernährungsforschung, Beteiligung an Fort-/Ausbildung: Nein, Persönliche Beziehung: Nein	keine Interessenkonflikte
Professor Dr. Joisten, Christine	Berlin Chemie , Janßen Cilag	NovoNordisk	Berlin Chemie, NovoNordisk, Akademie für öffentliches Gesundheitswesen, Sportärztebund Nordrhein, Pfizer, GenRe, Streamed up, MedicBrain, EverPharma, Lilly, Sanofi, Novartis/Agentur Lyve, Chiesi, Medupdate, Daiichi Sankyo, LZG/BZGA	Springer, Deutscher Ärzteverlag, Redaktionsnetzwerk Deutschland, Vereinzelte Texte: Kirchheim Verlag; CME; Beiträge WDR, DLF	BMBF, BMG, Krankenkassen (AOK, PKV)	Nein	Mitglied: Deutsche Gesellschaft für Sportmedizin und Prävention / Vizepräsidentin für Aus-, Weiter- und Fortbildung , Mitglied: Sportärztebund Nordrhein / Vorsitzende, Mitglied: DAG bzw. Arbeitsgemeinschaft im Kindes- und Jugendalter / Vorstandsmitglied, Mitglied: DDG bzw. AG Diabetes und Sport / Mitglied, Mitglied: Konsensusgruppe Adipositasschulung / Mitglied, Mitglied: Gesellschaft für pädiatrische Sportmedizin (GPS), Mitglied: Deutsche Gesellschaft für Ernährungsmedizin (DGEM), Mitglied: BZGA (Fachbeiräte: Diabetes, Älterwerden, Frauengesundheit), Wissenschaftliche Tätigkeit: Adipositas im Kindes- und Jugendalter Bewegung/Bewegungsmangel NCDs und Bewegung, Klinische Tätigkeit: Adipositas im Kindes- und Jugendalter	Thema: medikamentöse Therapie – Bewertung: moderate Interessenkonflikte - Konsequenz: Stimmenthaltung bei Thema der medikamentösen Therapie

	Tätigkeit als Berater*in und/oder Gutachter*in	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags-/oder Schulungs-tätigkeit	Bezahlte Autor*innen-/oder Coautor*innenschaft	Forschungs-vorhaben/ Durchführung klinischer Studien	Eigentümer*innen-interessen (Patent, Urheber*innen-recht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Von IE betroffene Themen der Leitlinie, Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz
							Bewegung/Bewegungsmangel NCDs und Bewegung, Klinische Tätigkeit: APP Psychotherapie, Beteiligung an Fort-/Ausbildung: s.o. unter Vortragstätigkeiten, Persönliche Beziehung: keine	
Prof. Dr. Kamrath, Clemens	Diurnal, Diurnal, Diurnal	Biomarin, Biomarin, Biomarin, Amryt Pharmaceuticals, Immedica Pharma Germany GmbH	Merck Healthcare GmbH, Recordati Rare Diseases Germany GmbH, Amryt Pharma GmbH, Recordati Rare Diseases Germany GmbH, art tempi communications gmbhVorname, Merck Serono GmbH, Synlab Holding Deutschland GmbH, Recordati Rare Diseases Germany GmbH, Lilly, Novo Nordisk, Amryt Pharma, Merck Healthcare Germany GmbH, Synlab Holding Deutschland GmbH, Synlab Holding Deutschland GmbH, Synlab Holding Deutschland GmbH	Merck Serono GmbH, Nein	nein	nein	Mitglied: Vorstandsmitglied der Deutschen Gesellschaft für Kinderendokrinologie und -Diabetologie, Mitglied: Vorstandsmitglied der Deutschen Gesellschaft für Pädiatrische und Adoleszente Endokrinologie und -Diabetologie (DGPAED), Wissenschaftliche Tätigkeit: pädiatrische Endokrinologie und Diabetologie, Klinische Tätigkeit: Facharzt für Kinder- und Jugensmedizin Zusatzbezeichnung Kinderendokrinoilogie und -diabetologie, Beteiligung an Fort-/Ausbildung: Nein, Persönliche Beziehung: nein	Thema: medikamentöse Therapie – Bewertung: moderate Interessenkonflikte - Konsequenz: Stimmenthaltung bei Thema der medikamentösen Therapie
Prof. Dr. med. Koletzko, Berthold	Deutsche Forschungsgemeinschaft, Begutachtungsgruppe Klin	Task Force on Dietary Fat Quality der International Union of Nutritional Sciences	Danone, Nestlé, Reckitt	Keine	Danone und Universität Amsterdam , Ministry of Primary Industries Caprine Innovations	Keine in Beziehung zum Thema der Leitlinie	Mitglied: American Society of Nutrition, Biomedical Alliance in Europe, Berufsverband der Kinder- und Jugendärzte e.V. (BVKJ), Deutsche Gesellschaft für	keine Interessenkonflikte

	Tätigkeit als Berater*in und/oder Gutachter*in	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags-/oder Schulungs-tätigkeit	Bezahlte Autor*innen-/oder Coautor*innenschaft	Forschungs-vorhaben/ Durchführung klinischer Studien	Eigentümer*innen-interessen (Patent, Urheber*innen-recht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Von IE betroffene Themen der Leitlinie, Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz
	Studien , wiss. Beirat, Familie Larsson Rosenquist Stiftung, Danone, Hipp				und DGC, Neuseeland, Family Larsson Rosenquist Foundation, Nestec, Hochschulleitung der Ludwig Maximilians Universität Müncheen		Ernährungsmedizin e.V. (DGEM), Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin e. V. (DGKJ), Eur. Academy of Paediatrics , Eur. Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition, Gesellschaft für pädiatrische Gastroenterologie e.V.(GPGE), Int. Union of Nutrition Sciences, Int. Society for Research in Human Milk and Lactation, Stiftung Kindergesundheit, United European Gastroenterology , Wissenschaftliche Tätigkeit: Pädiatrie, Stoffwechsel, Ernährung, Klinische Tätigkeit: Pädiatrie, Stoffwechsel, Ernährung, Beteiligung an Fort-/Ausbildung: DGKJ, EAP, ISRHML, IPA, UEG, Persönliche Beziehung: Keine	
Prof. Dr. Kordonouri, Olga	nein	DexCom, Medtronic	Amgen, Astra Zeneca, Daiichi Sankyo	nein	Sanofi	nein	Mitglied: Norddeutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin, 1. Vorsitzende, Mitglied: DGGF (Lipid-Liga) e.V.. normales Mitglied, Wissenschaftliche Tätigkeit: Früherkennung Familiäre Hypercholesterinämie, Fr1dolin-Studie, Vroni im Norden Studie , Klinische Tätigkeit: Diabetologie, Allgemeinpädiatrie, Beteiligung an Fort-/Ausbildung: nein, Persönliche Beziehung: nein	Thema: Früherkennung/Screening und medikamentöse Therapie – Bewertung: moderate Interessenkonflikte - Konsequenz: Stimmenthaltung bei Themen zu Früherkennung/Screening und medikamentösen Therapien
Prof. Dr. Kreuder, Joachim	Nein	Nein	DGKJ	Nein	Nein	Nein	Mitglied: DGKJ, Sprecher AG Lehre, Mitglied: Med. Fakultätentag, Co-Sprecher AG Weiterentwicklung NKLM , Klinische Tätigkeit: Kinderkardiologie, angeborene Stoffwechselstörungen	keine Interessenkonflikte
Prof. Dr. med. Laufs, Ulrich	nicht zutreffend	Amgen, Bayer, Boehringer, Daiichi-Sankyo, Novartis, Sanofi	Amgen, Bayer, Boehringer, Daiichi-Sankyo, Novartis, Sanofi , Amgen, Bayer, Boehringer, Daiichi-Sankyo, Novartis, Sanofi	nicht zutreffend	multi-center Studien, Amgen, Daiichi-Sankyo, Novartis	nicht zutreffend	Mitglied: Mitglied des Vorstandes, DGK; Mitglied der Programmkommission, DGK Mitglied des Vorstandes, DACH , Wissenschaftliche Tätigkeit: Herz-Kreislauf, Klinische Tätigkeit: Herz-Kreislauf, Beteiligung an Fort-/Ausbildung: DGK, ESC, DHKT, DACH, UKL , Persönliche Beziehung: nicht zutreffend	Thema medikamentöse Therapie – Bewertung: hohe Interessenkonflikte - Konsequenz: Stimmenthaltung beim Thema zu medikamentösen Therapien

	Tätigkeit als Berater*in und/oder Gutachter*in	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags-/oder Schulungs-tätigkeit	Bezahlte Autor*innen-/oder Coautor*innenschaft	Forschungs-vorhaben/ Durchführung klinischer Studien	Eigentümer*innen-interessen (Patent, Urheber*innen-recht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Von IE betroffene Themen der Leitlinie, Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz
Dr. Le Thi, Thu Giang	keine	keine	keine	keine	keine	keine	Mitglied: Mitglied der Gesellschaft für Pädiatrische Gastroenterologie und Ernährung (GPGE), Mitglied der Cochrance collaboration, Wissenschaftliche Tätigkeit: Management of Helicobacter pylori infection in pediatric patients, COVID-19 Vaccination, Quality of Care, Klinische Tätigkeit: keine, Beteiligung an Fort-/Ausbildung: keine, Persönliche Beziehung: keine	keine Interessenkonflikte
Dr. Leipold, Georg	Proveca Advisory Board, Novo Nordisk	nein	nein	nein	nein	nein	Mitglied: Arbeitsgemeinschaft der niedergelassenen Kinderkardiologen e.V., Wissenschaftliche Tätigkeit: Beisitzer DGPK Vorstand, Klinische Tätigkeit: Kinderkardiologie, Beteiligung an Fort-/Ausbildung: nein, Persönliche Beziehung: nein	Thema: medikamentöse Therapie – Bewertung: geringe Interessenkonflikte - Konsequenz: Limitierung von Leitungsfunktion (Keine koordinierende Funktion, keine leitende Funktion)
Prof. Dr. Lorkowski, Stefan	Amgen, Novartis, Bundesanstalt für Landwirtschaft und Ernährung	Daiichi-Sankyo	AMGEN, Daiichi-Sankyo, Daiichi-Sankyo, AMGEN, streamed uo, Deutsche Gesellschaft zur Bekämpfung von Fettstoffwechselstörungen und ihren Folgeerkrankungen DGFF (Lipid-Liga) e. V., Deutsche Gesellschaft zur Bekämpfung von Fettstoffwechselstörungen und ihren Folgeerkrankungen DGFF (Lipid-Liga) e. V., Deutsche Gesellschaft zur Bekämpfung von Fettstoffwechselstörungen und ihren	Verband für Ernährung und Diätetik e.V., Verband für Unabhängige Gesundheitsberatung e.V	DSM Nutritional Products	Nein	Mitglied: Mitgliedschaften in wissenschaftlichen Fachgesellschaften: Akademie gemeinnütziger Wissenschaften zu Erfurt Arbeitskreis Klinischer Lipidstoffwechsel DACH-Gesellschaft Prävention von Herz-Kreislauf-Erkrankungen e.V. Deutsche Gesellschaft für Arteriosklerosеforschung e.V. (DGAF) Deutsche Gesellschaft für Ernährung e.V. (DGE) Deutsche Gesellschaft für Fettwissenschaft (DGF) Deutsche Gesellschaft zur Bekämpfung von Fettstoffwechselstörungen und ihren Folgeerkrankungen e.V. (DGFF; Lipid-Liga) European Federation for the Science and Technology of Lipids (Euro Fed Lipid) International Atherosclerosis Society (National Society Member) Society of Nutrition and Food Science (SNFS) Funktionen in Gremien von Fachgesellschaften: Landesvereinigung für Gesundheitsförderung Thüringen e.V.	Thema: medikamentöse Therapie – Bewertung: moderate Interessenkonflikte - Konsequenz: Stimmenthaltung bei Thema der medikamentösen Therapie

	Tätigkeit als Berater*in und/oder Gutachter*in	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags-/oder Schulungs-tätigkeit	Bezahlte Autor*innen-/oder Coautor*innenschaft	Forschungs-vorhaben/ Durchführung klinischer Studien	Eigentümer*innen-interessen (Patent, Urheber*innen-recht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Von IE betroffene Themen der Leitlinie, Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz
			Folgeerkrankungen DGFF (Lipid-Liga) e. V., Deutsche Gesellschaft zur Bekämpfung von Fettstoffwechselstörungen und ihren Folgeerkrankungen DGFF (Lipid-Liga) e. V., Deutsche Gesellschaft zur Bekämpfung von Fettstoffwechselstörungen und ihren Folgeerkrankungen DGFF (Lipid-Liga) e. V., Landesärztekammer Thüringen, Deutsche Gesellschaft für Angiologie, Landeszahnärztekammer Thüringen, Bund Deutscher Internisten, SAW Tagungsgmanagement, Deutsche Pharmazeutische Gesellschaft, Synlab Holding, Thüringer Gesellschaft für Diabetes und Stoffwechselkrankheiten e.V., AMGEN, Assistenz3, Synlab,				(AGETHUR) - Mitglied Fachbeirat (seit 08/2017) Bundesinstitut für Risikobewertung - Mitglied der BfR-Kommission für Ernährung, diätetische Produkte, neuartige Lebensmittel und Allergien (seit 01/2014) Ernährungsstrategie der Bundesregierung - Teilnehmer Expert:innen-Workshop (12/2022 - 02/2023) Projekt „Analyse und Bewertung gängiger Speisenproduktionssysteme in der Gemeinschaftsverpflegung hinsichtlich einer nachhaltigen Produktionsweise“ - Mitglied Expert:innenkreis (seit 02/2023) Burda Initiative eatbetter - Mitglied Expertenrat (seit 01/2020) DACH-Gesellschaft Prävention von Herz-Kreislauf-Erkrankungen e.V. - Mitglied Beirat (seit 10/2020) Deutsche Gesellschaft für Arteriosklerosеforschung e.V. - Schatzmeister und Mitglied Vorstand (seit 03/2008) Deutsche Gesellschaft für Ernährung e.V. - Mitglied Verwaltungsrat (seit 10/2022) - Mitglied wissenschaftliches Präsidium (seit 10/2019) - Mitglied wissenschaftliches Präsidium (seit 10/2019) - Arbeitsgruppe DACH-Referenzwerte für die Fettzufuhr (seit 08/2017) - Arbeitsgruppe DACH-Referenzwerte für die Zufuhr von Vitamin E (seit 02/2022) - Arbeitsgruppe Nährwertrelationen (seit 04/2017) - Arbeitsgruppe Lebensmittelbezogene Ernährungsempfehlungen (seit 08/2016) - Arbeitsgruppe Personalisierte Ernährung (seit 10/2021) - Kommission Ausarbeitung der ersten evidenzbasierten Leitlinie zur Proteinzufuhr und Prävention ausgewählter ernährungsmitbedingter	

	Tätigkeit als Berater*in und/oder Gutachter*in	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags-/oder Schulungs-tätigkeit	Bezahlte Autor*innen-/oder Coautor*innenschaft	Forschungs-vorhaben/ Durchführung klinischer Studien	Eigentümer*innen-interessen (Patent, Urheber*innen-recht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Von IE betroffene Themen der Leitlinie, Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz
			Deutsche Gesellschaft zur Bekämpfung von Fettstoffwechselstörungen und ihren Folgeerkrankungen DGFF (Lipid-Liga) e. V., AMGEN, Deutsche Gesellschaft zur Bekämpfung von Fettstoffwechselstörungen und ihren Folgeerkrankungen DGFF (Lipid-Liga) e. V., streamed up, AMGEN, Assistenz3, Deutsche Gesellschaft zur Bekämpfung von Fettstoffwechselstörungen und ihren Folgeerkrankungen DGFF (Lipid-Liga) e. V., AMGEN, Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie und Endokrinologie, Medizinische Hochschule Hannover, Deutsche Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislaufforschung e.V., AMGEN,				Krankheiten der DGE (seit 04/2017) Sektion Thüringen der Deutschen Gesellschaft für Ernährung: - Sektionsleiter (seit 05/2013) Deutsche Gesellschaft zur Bekämpfung von Fettstoffwechselstörungen und ihren Folgeerkrankungen e.V. (DGFF; Lipid-Liga) - Mitglied wissenschaftlicher Beirat (seit 05/2017) Federation of European Nutrition Societies (FENS) - Mitglied Scientific Committee FENS-Kongress 2023 Arbeitskreis Gesundheitsförderung der FSU Jena - Mitglied Arbeitsgruppe Gesunde Ernährung (seit 07/2014) - Mitglied wissenschaftlicher Beirat (seit 07/2014) Global Burden of Diseases, Injuries, and Risk Factors Study (GBD) - Kollaborationspartner (seit 05/2017) Gesellschaft für Thrombose- und Hämostaseforschung Max Rubner-Institut - Arbeitsgruppe ‚Gesundheitliche Aspekte' im Rahmen des Stakeholder-Prozesses zur Erarbeitung einer Methodik zur wissenschaftlichen Ableitung von Reduktionszielen für Zucker, Fette und Salz im Rahmen der Nationale Reduktions- und Innovationsstrategie für Zucker, Fette und Salz in Fertigprodukten (NRI) Regionales Innovationszentrum Gesundheit und Lebensqualität (RIGL) Fulda - Mitglied wissenschaftlicher Beirat (seit 12/2019) Stiftung Warentest - Mitglied Fachbeirat Milch (11/2022) Thüringer Ernährungsnetzwerk e.V. (TH-ERN) - Mitglied Beirat (seit 05/2017) Interministerielle Arbeitsgruppe des Thüringer Ministeriums für Migration, Justiz und Verbraucherschutz (TMMJV), des Thüringer Ministeriums	

	Tätigkeit als Berater*in und/oder Gutachter*in	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags-/oder Schulungs-tätigkeit	Bezahlte Autor*innen-/oder Coautor*innenschaft	Forschungs-vorhaben/ Durchführung klinischer Studien	Eigentümer*innen-interessen (Patent, Urheber*innen-recht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Von IE betroffene Themen der Leitlinie, Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz
			Daiichi-Sankyo, Novo Nordisk, Deutsche Gesellschaft zur Bekämpfung von Fettstoffwechselstörungen und ihren Folgeerkrankungen DGFF (Lipid-Liga) e. V., Burda Holding, Deutsche Gesellschaft zur Bekämpfung von Fettstoffwechselstörungen und ihren Folgeerkrankungen DGFF (Lipid-Liga) e. V., AMGEN, Biocrates, Berlin-Chemie, Deutsche Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislaufforschung e.V., Vortrag: Alkohol und Herz – was sollen wir empfehlen?, Deutsche Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislaufforschung e.V., Deutsche Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislaufforschung e.V., Deutsche				für Bildung, Jugend und Sport (TMBJS), des Thüringer Ministeriums für Infrastruktur und Landwirtschaft (TMIL), und des Thüringer Ministeriums für Arbeit, Soziales, Gesundheit, Frauen und Familie (TMASGFF) - Mitglied (seit 05/2013) Landesgesundheitskonferenz Thüringen - Berufenes Mitglied (seit 03/2016) Gutachterausschuss Innovationsförderung im Rahmen der Förderrichtlinie „Förderung der Zusammenarbeit in der Land-, Forst- und Ernährungs¬wirt¬schaft" des Thüringer Ministeriums für Infrastruktur und Landwirtschaft (TMIL) unter Leitung des Thüringer Landesamts für Landwirtschaft und Ländlichen Raum (TLLLR) - Mitglied (seit 05/2015) Beirat „Gesundes Leben und Gesundheitswirtschaft“ im Rahmen der Regionalen Innovationsstrategie für Intelligente Spezialisierung und Wirtschaftlichen Wandel in Thüringen (Förderperiode 2021-2027) des Thüringer Ministeriums für Wirtschaft, Wissenschaft und digitale Gesellschaft - Mitglied (seit 2021) Arbeitskreis „Gesundes Leben und Gesundheitswirtschaft“ im Rahmen der Regionalen Innovationsstrategie für Intelligente Spezialisierung und Wirtschaftlichen Wandel in Thüringen (Förderperiode 2014-2021) des Thüringer Ministeriums für Wirtschaft, Wissenschaft und digitale Gesellschaft - Mitglied (2014-2021), Wissenschaftliche Tätigkeit: Publications on diet, cardiometabolic diseases, lipid dosrders and dyslipidemiaa, Klinische Tätigkeit: Nein, Beteiligung an Fort-/Ausbildung: Nein, Persönliche Beziehung: Nein	

	Tätigkeit als Berater*in und/oder Gutachter*in	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags-/oder Schulungs-tätigkeit	Bezahlte Autor*innen-/oder Coautor*innenschaft	Forschungs-vorhaben/ Durchführung klinischer Studien	Eigentümer*innen-interessen (Patent, Urheber*innen-recht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Von IE betroffene Themen der Leitlinie, Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz
			Gesellschaft für Endokrinologie, Danone, Synlab Holding, Deutsche Gesellschaft zur Bekämpfung von Fettstoffwechselstörungen und ihren Folgeerkrankungen DGFF (Lipid-Liga) e. V., Deutsche Gesellschaft zur Bekämpfung von Fettstoffwechselstörungen und ihren Folgeerkrankungen DGFF (Lipid-Liga) e. V., Daiichi-Sankyo, AMGEN, Ländesärztekammer Thüringen, Lilly, AMGEN, Burda Holding, Swedish Orphan Biovitrium, Novo Nordisk, Deutsche Gesellschaft zur Bekämpfung von Fettstoffwechselstörungen und ihren Folgeerkrankungen DGFF (Lipid-Liga) e. V., AMGEN, Deutsche Gesellschaft zur Bekämpfung					

	Tätigkeit als Berater*in und/oder Gutachter*in	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags-/oder Schulungs-tätigkeit	Bezahlte Autor*innen-/oder Coautor*innenschaft	Forschungs-vorhaben/ Durchführung klinischer Studien	Eigentümer*innen-interessen (Patent, Urheber*innen-recht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Von IE betroffene Themen der Leitlinie, Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz
			von Fettstoffwechselstörungen und ihren Folgeerkrankungen DGFF (Lipid-Liga) e. V., Assistenz3, Amarin, LipidHIlfe-Lp(a) e.V., Daiichi-Sankyo, Ernährungsberatung Stefanie Schumacher, Deutsche Gesellschaft zur Bekämpfung von Fettstoffwechselstörungen und ihren Folgeerkrankungen DGFF (Lipid-Liga) e. V., Deutsche Gesellschaft zur Bekämpfung von Fettstoffwechselstörungen und ihren Folgeerkrankungen DGFF (Lipid-Liga) e. V., Deutsche Gesellschaft zur Bekämpfung von Fettstoffwechselstörungen und ihren Folgeerkrankungen DGFF (Lipid-Liga) e. V., Deutsche Gesellschaft zur Bekämpfung von Fettstoffwechsel					

	Tätigkeit als Berater*in und/oder Gutachter*in	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags-/oder Schulungs-tätigkeit	Bezahlte Autor*innen-/oder Coautor*innenschaft	Forschungs-vorhaben/ Durchführung klinischer Studien	Eigentümer*innen-interessen (Patent, Urheber*innen-recht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Von IE betroffene Themen der Leitlinie, Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz
			störungen und ihren Folgeerkrankungen DGFF (Lipid-Liga) e. V., Daiichi-Sankyo, Daiichi-Sankyo, Burda Holding, Janssen-Cilag, AMGEN, Deutsche Hochdruck-Liga e.V., AMGEN, Novartis, Deutsche Diabetesgesellschaft e.V., AMGEN, AMGEN, Ernährungsberatung Stefanie Schumacher					
Dr. Maibaum, Thomas	keine	keine	keine	keine	keine	keine	Mitglied: DEGAM, MEZIS, Hausärzteverband, Vorstand in der Ärztekammer MV, Klinische Tätigkeit: Hausarzt (aus Leidenschaft), Beteiligung an Fort-/Ausbildung: keine, Persönliche Beziehung: Keine	keine Interessenkonflikte
Prof. Dr. Mentzel, Hans-Joachim	keine	keine	Nein	Nein	Bayer AG	keine	Mitglied: Mitglied und Leitlinienverantwortlicher der Gesellschaft für Pädiatrische Radiologie (GPR), Wissenschaftliche Tätigkeit: Kinder- und Jugendradiologie, Klinische Tätigkeit: Kinder- und Jugendradiologie, Beteiligung an Fort-/Ausbildung: Kinderradiologische Fortbildungen der DRG, GPR, DGKJ, DEGUM, Persönliche Beziehung: nein	keine Interessenkonflikte
Nohl-Deryk, Pascal	Nein	Zentralinstitut für die kassenärztliche Versorgung in der Bundesrepublik Deutschland	Nein	Scherer/Chenot	Nein	Nein	Mitglied: Bezirksärztekammer Nordbaden AK Medien AK Junge Kammer, Mitglied: Hausärzteverband, Mitglied: Marburger Bund, Mitglied: Bündnis 90/Die Grünen, Mitglied: Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin Sprecher Sektion Digitalisierung, Mitglied: Deutsche Gesellschaft für	keine Interessenkonflikte

	Tätigkeit als Berater*in und/oder Gutachter*in	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags-/oder Schulungs-tätigkeit	Bezahlte Autor*innen-/oder Coautor*innenschaft	Forschungs-vorhaben/ Durchführung klinischer Studien	Eigentümer*innen-interessen (Patent, Urheber*innen-recht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Von IE betroffene Themen der Leitlinie, Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz
							Geriatrie (DGG)	
Dr. Nothacker, Monika	no positions with payment	-Advisory Board Member of Health Care Research Project INDiQ (measuring indication quality) Honoraria as described - Member of Steering Group National Cancer Plan no payment , IQTIG	Berlin School of Public Health	Nein	German Cancer Aid , Network University Medicine COVID-19, BMG, Network University Medicine for Pandemic Preparedness 2.0 , G-BA Innovationfund, G-BA Innovationfund	Nein	Mitglied: - German Network Evidence Based Medicine (member) - German Cancer Society (member until 12/2020) - Guidelines International Network/GRADE Working Group (member), Wissenschaftliche Tätigkeit: Guidelines and Guideline Methodology, Methodology of guidelines based performance measures/quality indicators, Klinische Tätigkeit: no clinical activity or clinical research, Beteiligung an Fort-/Ausbildung: Guideline seminars within Curriculum for guideline developers in Germany , Persönliche Beziehung: no	keine Interessenkonflikte
Prof. Dr. med. Oberhoffer-Fritz, Renate	nein	Sanofi-Aventis	Bayerische Landesärztekammer	keine	Deutsche Herzstiftung, Canon Medical Systems, TKK, BayWaStiftung, EU Horizon, DFG, EU, BMW BKK , Friedrich Schiedel Stiftung	keine	Mitglied: AEPC; Chairwoman Working Group Prevention, Mitglied: Bayerischer Sportmedizinerverband; Präsidiumsmitglied, Mitglied: Bundesverband Herzkranker Kinder Wissenschaftlicher Beirat, Wissenschaftliche Tätigkeit: Fetale Kardiologie, Klinische Tätigkeit: Kardiovaskuläre Prävention im Kindes- und Jugendalter, Beteiligung an Fort-/Ausbildung: Leitlinien Prävention, Federführend im Namen der DGPK, Persönliche Beziehung: Nein	Thema: medikamentöse Therapie – Bewertung: moderate Interessenkonflikte - Konsequenz: Stimmenthaltung bei Thema der medikamentösen Therapie
Dr. Patro-Golab, Bernadeta	None	None	None	None	Alexander von Humboldt Foundation, European Union Erasmus + programme	None	Mitglied: The European Society for Paediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition (ESPGHAN) , Mitglied: Polish Paediatric Society, Mitglied: Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin e.V. (DGKJ) , Wissenschaftliche Tätigkeit: - Childhood adiposity - Maternal and child health, early nutrition - Developmental origins of health and disease - Evidence-based medicine, methodologies applied for systematic evidence summary, including systematic reviews and meta-analyses, Klinische Tätigkeit: Paediatrics, Beteiligung an Fort-/Ausbildung: None, Persönliche Beziehung: None	keine Interessenkonflikte

	Tätigkeit als Berater*in und/oder Gutachter*in	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags-/oder Schulungs-tätigkeit	Bezahlte Autor*innen-/oder Coautor*innenschaft	Forschungs-vorhaben/ Durchführung klinischer Studien	Eigentümer*innen-interessen (Patent, Urheber*innen-recht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Von IE betroffene Themen der Leitlinie, Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz
Dr. med. Popert, Uwe	keine	keine	diverse Vorträge für Hausärzte-verband, DEGAM und HÄVG	Lehrbuch Allgemeinmedizin	nein	nein	Mitglied: DEGAM / Sektion Versorgung DEGAM / erweitertes Präsidium, Wissenschaftliche Tätigkeit: 1. Antibiotika 2. kardiovaskuläre Prävention 3. Rhinosinusitis, Klinische Tätigkeit: Hausärztliche Praxis, Beteiligung an Fort-/Ausbildung: nein, Persönliche Beziehung: nein	keine Interessenkonflikte
Prof. Dr. Roth, Bernhard	keine	keine	Nein	Nein	Neonatales Hörscreening; Forschung zu organisatorischen Aspekten der neonatolog. Intensivmedizin	keine	Mitglied: 1) Dtsch. Ges. Kinder-/Jugendmedizin, 2) Ges. Neonat. und päd. Intensivmedizin 3) Dtsch. Ges. Perinatalmedizin 4) Dtsch. Ges. pädiatrische Nephrologie, Wissenschaftliche Tätigkeit: siehe oben, Klinische Tätigkeit: in Pension seit 2014; bis dato noch: Geringfügige Beschäftigung am Uniklinikum Köln; Kinderklinik, sowie Neugeborenen-Vorsorge Untersuchungen am Evangel. Krankenhaus Weyertal, Köln, Beteiligung an Fort-/Ausbildung: entfällt, Persönliche Beziehung: 9keine	keine Interessenkonflikte
Dr. Schlein, Christian	entfällt	Daiichi Sankyo	entfällt	Autor und Co-Autor zahlreicher Fachpublikationen	DFG, Mühlbauer Stiftung, Werner Otto Stiftung	entfällt	Mitglied: Gesellschaft für Humangenetik, Mitglied der Leitlinienkommission und Programmkommission sowie stellvertrender Mandatsträger dieser Leitlinie, Wissenschaftliche Tätigkeit: Arbeitgruppe Stoffwechselgenetik mit Schwerpunkt Lipidstoffwechsel, Klinische Tätigkeit: Stoffwechselgenetiksprechstunde, Beteiligung an Fort-/Ausbildung: entfällt, Persönliche Beziehung: entfällt	Thema: medikamentöse Therapie – Bewertung: moderate Interessenkonflikte - Konsequenz: Stimmenthaltung bei Thema der medikamentösen Therapie
Prof. Dr. Schunkert, Heribert	AMGEN, AstraZeneca , Daiichi-Sankyo	AMGEN, Daiichi-Sankyo	AstraZeneca , Novartis, Sanofi-Aventis, AMGEN Vortrags-/oder Schulungstätigkeit, Boehringer Ingelheim Tätigkeit als Berater und/oder Gutachter,	Nein, Nein, Nein, Nein	VRONI, EHJ ERA-CVD druggable MI genes , BlockCAD, AbCD-Net, DZHK-BHF, Leducq PlaqOmics , SFB 1123 (B02) , SFB TRR 267 (B05) , DigiMed Bayern AP1 , ModulMax , MIRACLE	Prof. Kastrati, Prof. Keßler	Mitglied: DGK, DHS, Wissenschaftliche Tätigkeit: Genetik, koronare Herzerkrankung Publikationen s.o., Klinische Tätigkeit: Allgemeine Kardiologie, Beteiligung an Fort-/Ausbildung: Nein, Persönliche Beziehung: Nein	Thema: medikamentöse Therapie – Bewertung: moderate Interessenkonflikte - Konsequenz: Stimmenthaltung bei Thema der medikamentösen Therapie (IE unvollständig, ggf. neue Bewertung)

	Tätigkeit als Berater*in und/oder Gutachter*in	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags-/oder Schulungs-tätigkeit	Bezahlte Autor*innen-/oder Coautor*innenschaft	Forschungs-vorhaben/ Durchführung klinischer Studien	Eigentümer*innen-interessen (Patent, Urheber*innen-recht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Von IE betroffene Themen der Leitlinie, Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz
			Bristol-Myers Squibb Tätigkeit als Berater und/oder Gutachter, Servier Tätigkeit als Berater und/oder Gutachter, Bayer Vital Mitarbeiter in einem wiss. Beirat (Advisory Board), Boehringer Ingelheim Mitarbeiter in einem wiss. Beirat (Advisory Board), Bayer Vital Vortrags-/oder Schulungstä-tigkeit, Boehringer Ingelheim Vortrags-/oder Schulungstä-tigkeit, Servier Vortrags-/oder Schulungstä-tigkeit, Bristol-Myers Squibb Vortrags-/oder Schulungstä-tigkeit, Synlab Vortrags-/oder Schulungstä-tigkeit					
Dr. med. Vogt, Anja	Amgen, Daiichi, Novo Nordisc, SOBI, MSD	Amgen, Daiichi	Dt. Gesellschaft für Endokrinologie, Klinikum der LMU, Landshut KLinikum Kardiologie, Ärztlicher Kreisverband	Thieme, Springer, Herzmedizin, Unimed, LMU	Universität Dresden, DACH-Gesellschaft Prävention von Herz-Kreislauferkrankungen e.V., Novartis, Deutsche Gesellschaft zur Bekämpfung von Fettstoffwechselstörungen	Pfizer, Beiersdorf, Isis, Bayer	Mitglied: Vorstandsmitglied Deutsche Gesellschaft zur Bekämpfung von Fettstoffwechselstörungen und ihren Folgeerkrankungen DGFF (Lipid-Liga) e. V.: Ehrenamtliche Tätigkeit: Organisation und Weiterentwicklung des e.V., Projektentwicklung, Beratung von	Thema: medikamentöse Therapie – Bewertung: hohe Interessenkonflikte - Konsequenz: Ausschluss von den Beratungen und keine Abstimmung bei Thema der medikamentösen Therapie.

	Tätigkeit als Berater*in und/oder Gutachter*in	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags-/oder Schulungs-tätigkeit	Bezahlte Autor*innen-/oder Coautor*innenschaft	Forschungs-vorhaben/ Durchführung klinischer Studien	Eigentümer*innen-interessen (Patent, Urheber*innen-recht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Von IE betroffene Themen der Leitlinie, Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz
			Ingolstadt, DACH, Gesellschaft Herz-Kreislauf-Prävention, Qualitätszirkel Kardiologie München, Qualitätszirkel Rosenheim, Amgen, Amryt, Novartis, Daiichi-Sankyo, Sanofi, Deutsche Gesellschaft zur Bekämpfung von Fettstoffwechselstörungen, Medupdate, Swedish Orphan Biovitrum AB, Bund Deutscher Internisten, Diabetologie KOngreß				fachlichen Anfragen an den Verein, Verfassen von Stellungnahmen und Kommentaren zu GBA-Verfahren etc.. Entgeltliche Tätigkeit: Vorträge bei Fortbildungsveranstaltungen, Mitglied: Mitglied des wissenschaftlichen Beirats der Patientenorganisation für Patienten mit Familiärer Hypercholesterinämie oder anderen schweren genetischen Fettstoffwechselstörungen CholCo e.V. Unentgeltliche Beratung der Vorstandes und Vorträge bei Fortbildungen , Mitglied: Mitglied: DACH-Gesellschaft Herz-Kreislauf-Prävention, EAS Europ. Atherosclerosis Society / ASIM Arbeitsgemeinschaft für angeborene Stoffwechselstörungen in der Inneren Medizin / Berufsverband Deutscher Internisten / Deutsche Adipositas Gesellschaft / Deutsche Gesellschaft für Endokrinologie / European und International Society for Apheresis / European Society for Cardiology keine spezifischen Aufgaben, Wissenschaftliche Tätigkeit: Diagnostik und Therapie von Fettstoffwechselstörungen, Klinische Tätigkeit: Fettstoffwechselstörungen, Hochrisikopatienten mit Fettstoffwechselstörungen mit und ohne kardiovaskulären Krankheiten, Lebensstilberatung, Begleitung der medikamentösen Therapie , Beteiligung an Fort-/Ausbildung: Ja, Beteiligung bei der Weiterentwicklung des bestehenden Weiterbildungskolloquiums der DFGG zum Lipidologen DGFF, Persönliche Beziehung: nein	
Dr. Voigt, Burkhard	Nein	Sanofi, Nein	HAL Allergy	Nein	Nein	Nein	Mitglied: BVKJ / stellvertretender Landesvorstand in Hessen, Bundesdelegierter, Mitglied: Vertreterverammlungsmitglied in der Hessisch KV, Listenführer Pädiatrische Liste, stellv. Hauptausschussmitglied, ÄBD Ausschuss, Beratender Fachausschuss.	keine Interessenkonflikte

	Tätigkeit als Berater*in und/oder Gutachter*in	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags-/oder Schulungs-tätigkeit	Bezahlte Autor*innen-/oder Coautor*innenschaft	Forschungs-vorhaben/ Durchführung klinischer Studien	Eigentümer*innen-interessen (Patent, Urheber*innen-recht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Von IE betroffene Themen der Leitlinie, Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz
Prof. Dr. Weghuber, Daniel	Novo Nordisk	Novo Nordisk, Nestle Nutrition Institute	Novo Nordisk	keine	keine	keine	Mitglied: European Childhood Obesity Group , Wissenschaftliche Tätigkeit: Adipositas bei Kindern und Jugendlichen, Klinische Tätigkeit: allgemeine Pädiatrie pädiatrische Gastroenterologie, Hepatologie und Ernährung, Beteiligung an Fort-/Ausbildung: Internationales pädiatrisches Symposium und Fortbildungskurs Obergurgl, Persönliche Beziehung: keine	Thema: medikamentöse Therapie – Bewertung: moderate Interessenkonflikte - Konsequenz: Stimmenthaltung bei Thema der medikamentösen Therapie
Prof. Dr. med. Wolfarth, Bernd	Keine mit Bezug zur Leitlinie	Heel	Keine mit Bezug zur Leitlinie	zahlreiche	zahlreiche klinische Abteilungen der Charité Universitätsmedizin / HU Berlin AOK Nordost Innofond DRV	keine	Mitglied: Deutsche Gesellschaft für Sportmedizin und Prävention (DGSP) Präsident seit 03/2019 Vorsitzender der Med. Kommission des Dt. Olympischen Sportbundes (DOSB) seit 2011, Wissenschaftliche Tätigkeit: Körperliche Aktivität in Prävention, Therapie und Rehabilitation (Endokrinologie, Kardiologie, Psychiatrie, Onkologie) Genetik der Trainierbarkeit und Leistungsfähigkeit Leistungssportmedizin, Klinische Tätigkeit: Sportmedizin, Innere Medizin, Beteiligung an Fort-/Ausbildung: Zahlreiche sportmedizinische Kongresse und Fortbildungen, Persönliche Beziehung: keine	keine Interessenkonflikte
Dr. Greiner, Barbara	Gutachten im Auftrag der Staatsanwaltschaft in Fällen von Kindsmisshandlung	-	Ultraschall-kurse (DEGUM), Vorträge über kinderradiologische Themen (z.B. DGKJ-Tagung 2024)	-	RACOON COMBINE, RACOON RESCUE. ATRT Studie (Kinderonkologie Regensburg). Regeneron-Studie geplant ab 3/2025, jedoch verzögerter Start (Kinderhämatologie Regensburg)	-	Mitglied: GPR, DRG, DEGUM, Wissenschaftliche Tätigkeit: Mobiler Ultraschall in der Pädiatrie, Klinische Tätigkeit: Kinderradiologie, Persönliche Beziehung: Keine Ehemann ist Allgemeinarzt	keine Interessenkonflikte
Frau Kalus, Judith	liegt nicht vor	liegt nicht vor	Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin e.V., Deutsche Gesellschaft für	liegt nicht vor	liegt nicht vor	liegt nicht vor	Mitglied: VDBD - Verband der Diabetes-Beratungs- und Schulungsberufe in Deutschland e.V., Wissenschaftliche Tätigkeit: liegt nicht vor, Klinische Tätigkeit: liegt nicht vor, Beteiligung an Fort-/Ausbildung: liegt	keine Interessenkonflikte

	Tätigkeit als Berater*in und/oder Gutachter*in	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags-/oder Schulungs-tätigkeit	Bezahlte Autor*innen-/oder Coautor*innenschaft	Forschungs-vorhaben/ Durchführung klinischer Studien	Eigentümer*innen-interessen (Patent, Urheber*innen-recht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Von IE betroffene Themen der Leitlinie, Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz
Frau Oster, Karin	Es besteht keine Kooperation oder ein Interessen-konflikt	Keine Mitarbeit in einem wissenschaftlichen Beirat, keine Kooperation oder ein Interessenkonflikt	Kinder- und Jugendmedizin e.V. MetaX GmbH, Nutricia metabolics, Heiner-Brunner-Seminar	keine	keine Mitarbeit in einem wissenschaftlichen Beirat, keine Kooperation oder ein Interessenkonflikt	Es bestehen keine Interessen	nicht vor, Persönliche Beziehung: liegt nicht vor Mitglied: Mitgliedschaft: Der Verband der Diätassistenten - Deutscher Bundesverband e.V.(VDD) Verband der Diabetes- Beratungs- und Schulungsberufe in Deutschland e.V (VDBD) Deutsche Diabetes Gesellschaft (DDG) Deutsche Zöliakie Gesellschaft (DZG) Arbeitsgemeinschaft für Pädiatrische Diätetik (APD) Wissenschaftliche Tätigkeit: keine Kooperation oder ein Interessenkonflikt, Klinische Tätigkeit: Klinische Diätetik in der Pädiatrie, Beteiligung an Fort-/Ausbildung: es besteht keine Beteiligung oder ein Interessenkonflikt, Persönliche Beziehung: es bestehen keine der genannten Beziehungen oder ein Interessenkonflikt	keine Interessenkonflikte

Anhang B: Bewertung der Kriterien nach Wilson und Jungner für ein populationsweites Screening auf HeFH bei Kindern im Alter von 5 bis 11 Jahren durch den DGKJ-Vorstand und durch die Leitlinienkoordinationsgruppe

Anlage 1:

Bewertung der Screeningkriterien nach Wilson und Jungner für Populationsweites Screening auf eine Familiäre Hypercholesterinämie (FH) bei Kindern Wilson und Junger Kriterien durch den Vorstand der DGKJ

Kriterium	Bewertung	Status
1. Bedeutsames Gesundheitsproblem		**ERFÜLLT**
2. Akzeptierte Behandlung/ Behandelbarkeit	Keine RCTs zu klinischen Endpunkten bei Kindern. Die Leitlinie erkennt selbst an (S. 105 f.), dass eine evidenzbasierte Festlegung eines LDL-C-Zielwertes für die lipidsenkende Therapie bei HeFH im Kindes- und Jugendalter „derzeit nicht möglich" ist und der Zielwert <3,5 mmol/L sich „nicht auf formale Evidenz, sondern auf biologische Plausibilität" stützt (LL S. 106).	**NICHT ERFÜLLT**
3. Einrichtungen für Diagnose und Behandlung	Spezialisierte pädiatrische Lipidambulanzen rar	**NICHT ERFÜLLT**
4. Muss eine erkennbare Latenz- oder Frühphase geben		**ERFÜLLT**
5. Geeignetes, zuverlässiges Testverfahren	Keine evidenzbasierten Cut-offs. Die Leitlinie selbst beziffert (S. 72) für einen Cutoff von >3,5 mmol/L (135 mg/dL), dass „nur etwa jedes 15. Kind eine FH aufweist". Ein zweistufiges Verfahren (Lipid + Gentest) löst das Problem nicht: Kinder mit polygenem LDL-Anstieg (MFD) erhalten keine evidenzbasierte Therapieindikation. In der VRONI-Studie wurden Kinder unterhalb des Grenzwerts von 130 mg/dL nicht systematisch sequenziert, sodass die Sensitivität des Verfahrens aus den Studiendaten nicht bestimmt werden kann. Verfügbare Schätzungen aus der ALSPAC-Kohorte weisen für vergleichbare biochemische Schwellenwerte auf Detektionsraten von nur etwa 60 % hin. Die Leitlinie selbst benennt keine Sensitivitätsschätzung für den gewählten Grenzwert.	**NICHT ERFÜLLT**
6. Test sollte für die Bevölkerung akzeptabel sein	Bei einer Jahrgangsstärke von 700.000 Kindern ist bei einem Cut-off von LDL > 130 bei 7,2% der gescreenten Kinder mit positiven Befunden zu rechnen. Das entspricht 50.400 Kindern. Bei einem für diesen Cut-off berichteten positiven prädiktiven wert (PPP) von 15-16% wären 7.560 Kinder korrekt positiv getestet und 42.840 falsch positiv (S. 66). Falsch positive Screening-Befunde sind nicht folgenlos. Sie können eine erhöhte Rate an zusätzlichen Arztkontakten und Hospitalisierungen sowie bei Eltern und Kind eine anhaltende Sorge um die weitere Entwicklung zur Folge haben mit den daraus resultierenden Folgekosten.	**NICHT ERFÜLLT**
7. Natürlicher Verlauf sollte gut verstanden sein		**ERFÜLLT**

Kriterium	Bewertung	Status
8. Konsens, wer als Patient behandelt werden soll.	Keine RCTs zu Zielwertstrategien bei Kindern. Zielwerte basieren auf Expertenkonsens. Schwellenwerte für LDL-C umstritten (IQWIG). Die Leitlinie selbst stellt fest (S. 106): der Zielwert <3,5 mmol/L stütze sich „nicht auf formale Evidenz im Sinne randomisierter Zielwertstudien, sondern auf biologische Plausibilität, Nutzen-Schaden-Abwägung und klinische Umsetzbarkeit“. Dies bestätigt die DGKJ-Einschätzung.	**NICHT ERFÜLLT**
9. Kosteneffektivität	Universell: Bellows JAMA 2025/2026: keine Screeningstrategie (Cutoff 130, 160 oder 190 mg/dL) im Alter von 10 Jahren war kosteneffektiv gegenüber Routineversorgung – auch nicht in optimistischen Sensitivitätsszenarien (LL S. 73–74). Die Leitlinie selbst dokumentiert diesen Befund. Kaskadenscreening: kosteneffektiv (Marks 2002, Wang 2024). Mehraufwand nicht wert, da der Nutzen nicht belegt	**NICHT ERFÜLLT**
10. Fallfindung kontinuierlicher Prozess, kein einmaliges Projekt	Universelles Screening: einmaliger Kohorten-Test. Kaskadenscreening: kontinuierlicher selbst-amplifizierender Prozess, IQWiG-empfohlen 2024.	**EINGESCHRÄNKT**

Die Bewertung der Screeningkriterien nach Wilson und Jungner durch die Leitlinienkoordinationsgruppe

Kriterien *(nach Weltgesundheitsorganisation 2020)*(*World Health Organization (WHO) 2020*)	Bewertung durch die Leitlinienkoordinationsgruppe
1. Die Erkrankung sollte ein wichtiges Gesundheitsproblem darstellen.	**ERFÜLLT** Häufige angeborene Erkrankung mit deutlich erhöhtem Risiko für vorzeitige atherosklerotisch-kardiovaskuläre Erkrankungen.
2. Es sollte eine anerkannte Therapie für nachweislich erkrankte Patienten geben.	**ERFÜLLT** Die frühe medikamentöse Behandlung von Kindern und Jugendlichen mit stark erhöhtem LDL-Cholesterin aufgrund einer familiären Hypercholesterinämie (FH) ist breit anerkannt und wird von Leitlinien und Expertengruppen weltweit empfohlen. Auch das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) folgert, dass eine Identifikation von Kindern und Jugendlichen mit familiärer Hypercholesterinämie und hohem Risiko für ein frühzeitig auftretendes Ereignis grundsätzlich sinnvoll ist, da eine dann initiierte Statintherapie das Risiko für ein kardiovaskuläres Ereignis reduzieren kann (*IQWiG 2024*).

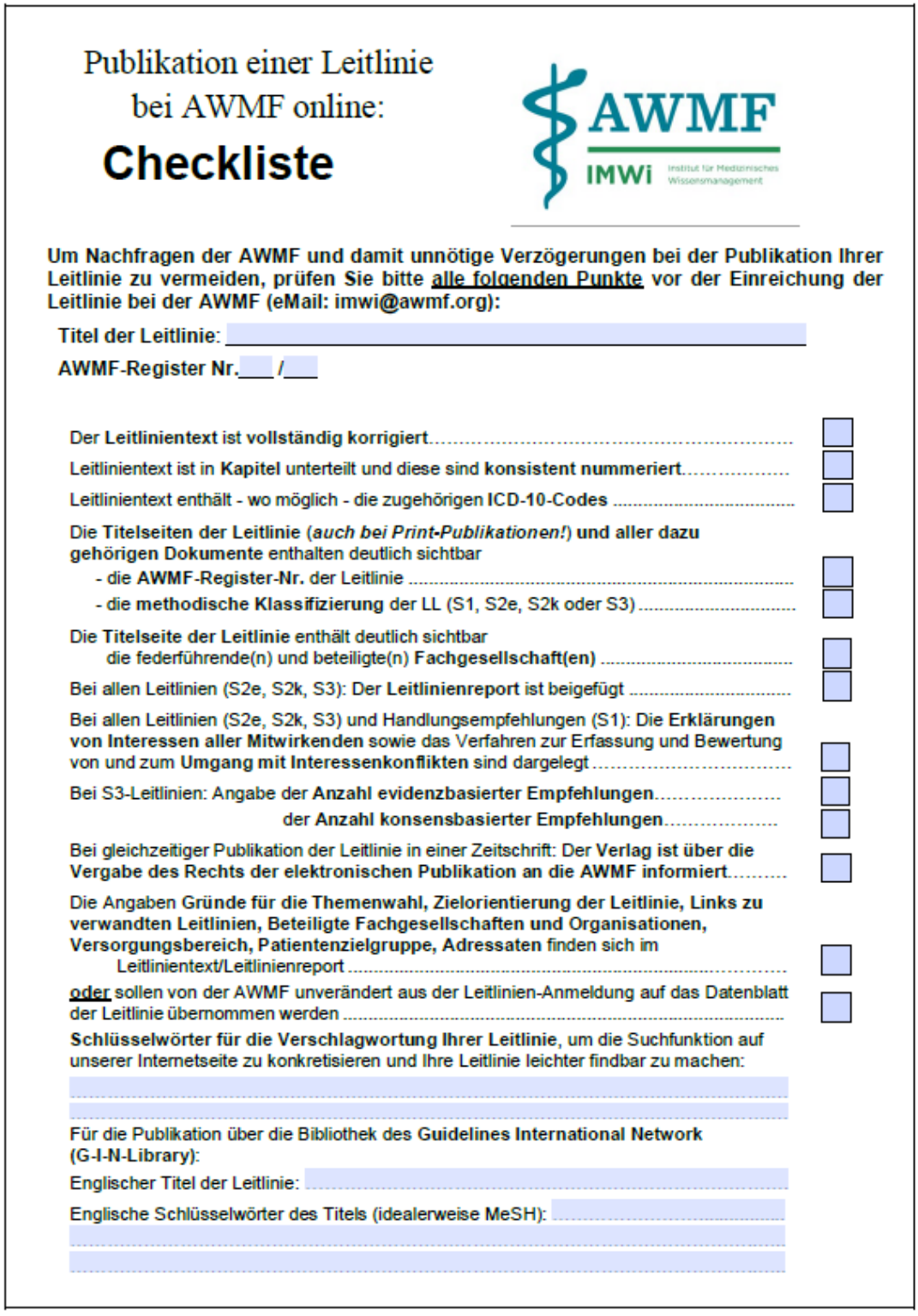
	Für Kinder und Jugendliche stehen für den Einsatz ab dem Alter von 6-8 Jahren zugelassene, wirksam lipidsenkende Medikamente zur Verfügung (*s. Kapitel 5, Medikamentöse Maßnahmen, Seite 100ff.)* Für den Einsatz von Statinen, Ezetimib und PCSK9-Hemmern bei pädiatrischen Patienten liegt eine moderate Evidenzqualität. RCTs zur Untersuchung kardiovaskulärer Endpunkte bei Therapiebeginn im Kindesalter sind praktisch kaum durchführbar, da diese eine jahrzehntelange Nachverfolgung erfordern würde. Auch wäre es angesichts der vorliegenden Evidenz ethisch kaum vertretbar, FH-Betroffenen mit stark erhöhtem LDL-Cholesterin eine Behandlung über längere Zeit vorzuenthalten. Allerdings liegt Evidenz für eine hohe Tracking-Stabilität von LDL-Cholesterin über die Lebenszeit vor, ebenso wie für die Assoziation stark erhöhter Werte von Gesamt-cholesterin und LDL-Cholesterin mit dem Auftreten kardiovaskulärer Ereignisse. Langzeit-Beobachtungsstudien weisen auf einen großen Nutzen für ein vermindertes kardiovaskuläres Krankheitsrisiko durch eine medikamentöse Cholesterinsenkung ab dem Kindes- und Jugendalter bei FH-Betroffenen mit familiärer Risikobelastung hin (vgl. Leitlinientext).
3. Es sollten Einrichtungen für Diagnose und Therapie vorhanden sein.	**TEILWEISE ERFÜLLT** Es gibt in Deutschland einige spezialisierte pädiatrische Lipidambulanzen an größeren pädiatrischen Kliniken. Allerdings würden deren derzeitige Kapazitäten für die Versorgung einer großen Zahl von durch ein populationsweites Screening identifizierter Verdachtsfälle voraussichtlich nicht ausreichen. Die Versorgung würde deshalb eine Beteiligung niedergelassener Kinder- und JugendärztInnen bzw. AllgemeinärztInnn und einen Ausbau pädiatrischer Spezialambulanzen erfordern.
4. Es sollte eine erkennbare Phase der Latenz oder Frühsymptomatik geben.	**ERFÜLLT** Die FH ist im Kindes- und Jugendalter durch dauerhaft stark erhöhte LDL-C-Werte erkennbar, lange bevor kardiovaskuläre Ereignisse auftreten.
5. Es sollte ein geeignetes Test- oder Untersuchungsverfahren geben.	**TEILWEISE ERFÜLLT** Das in der Leitlinie formulierte Ziel eines möglichen Screenings ist die Identifikation von FH-Betroffenen, aber nicht die Identifikation von Kindern mit erhöhten LDL-Cholesterinwerten ohne FH. Es gibt geeignete und zuverlässige, für ein Screening einsetzbare Verfahren zur Messung von LDL-Cholesterin und zur genetischen Testung auf das Vorliegen einer FH. Die Einschätzung der Leitlinie entspricht allerdings der Schlussfolgerung der IQWiG-Berichtes 2024, die vorhandene Evidenz zur diagnostischen Testgüte sei zu unsicher, um derzeit schon eine endgültige Schlussfolgerung für die Auswahl einer geeigneten Testmethodik für ein populationsweites Screening auf FH zu ziehen. Ein

	wichtiges Screeningziel ist es, einen hohen Anteil von Kindern mit FH und hohem LDL-Cholesterin zu identifizieren und dabei eine hohe Rate falsch-positiver Befunde mit Kontrollbedürftigkeit zu vermeiden werden. Deshalb diskutiert die Leitlinie ein konsekutives Vorgehen mit Messung von LDL-Cholesterin, und nachfolgender genetischer Testung im Falle des Überschreitens eines noch festzulegenden Grenzwertes. Die Forschungsempfehlungen der Leitlinie sprechen sich für die Definition eines solchen Grenzwertes für LDL-Cholesterin auf der Grundlage noch zu erhebender Daten zu Sensitivität und Spezifität aus. Der IQWiG Bericht folgert auf der Grundlage der Ergebnisse aus Futema et al. 2017 (*Futema et al. 2017*), dass die Rate an falsch-positiven Befunden (FP) in einem Indextest maßgeblich von der Wahl des Schwellenwertes für LDL-Cholesterin abhängt. So wurde dort für die Grenze von 141 mg/dl eine FP-Rate von 1 % berichtet, wohingegen diese Rate bei einem Schwellenwert von 164 mg/dl bei 0,1 % lag. Mit einem datenbasierten Vorgehen kann also eine niedrigere Rate falsch positiver Befunde erreicht werden.
6. Die Tests sollten für die Bevölkerung akzeptabel sein.	**TEILWEISE ERFÜLLT** Die in die Leitlinienentwicklung einbezogenen PatientenvertreterInnen haben in Kenntnis der Daten zur diagnostischen Testgüte und der hier bestehenden, noch zu klärenden Fragen ihre grundsätzliche Unterstützung und Akzeptanz für ein populationsweites Screening zum Ausdruck gebracht. Übermäßige psychische Belastungen bei Kindern und Familien wurden von den PatientenvertreterInnen nicht befürchtet. Jüngere qualitative Studien mit Interviews und Umfragen zeigen eine grundsätzlich positive Einstellung in der Bevölkerung zu FH-Früherkennungsmaßnahmen (*vgl. Evidenzbericht, Kapitel 5.4*). Die vorliegenden Studien berichten von einer überwiegend hohen Akzeptanz eines populationsweiten Screenings (*Mackie et al. 2015*; *Tsai et al. 2024*; *Tobik et al. 2023*; *Bowman et al. 2019*)
7. Der biologische Erkrankungsverlauf, einschließlich des Übergangs von der Latenzphase zur diagnostizierten Erkrankung, sollte hinreichend verstanden sein.	**ERFÜLLT** Zahlreiche Studien haben den Krankheitsverlauf und den Zusammenhang zwischen Lipidprofil und Markern für Atherosklerose im Kindes- und Jugendalter und späteren kardiovaskulären Erkrankungen charakterisiert.
8. Es sollte vereinbarte Grundsätze dafür geben, welche Fälle behandelt werden.	**ERFÜLLT** Die von der WHO unterstützten Kriterien für die Bewertung von Screeningmaßnahmen nach Wilson und Jungner fordern keine Evidenz von hohem Niveau für eine Entscheidung zu einer Behandlung, sondern

	einen Konsens zu vereinbarten Grundsätzen, welche Fälle behandelt werden sollen. Dieser Konsens liegt vor. Eine Therapie soll bei Kindern mit gesicherter genetischer Diagnose und einem deutlich erhöhten LDL-Cholesterin eingeleitet werden.
9. Die Kosten (einschließlich Diagnose und Therapie der diagnostizierten Fälle) sollten in einem wirtschaftlich ausgewogenen Verhältnis zu den möglichen Kosten der medizinischen Versorgung insgesamt stehen.	**NICHT ERFÜLLT** Es liegen keine belastbaren Daten zu Kosten und zur Kosten-Effektivität eines populationsweiten Screenings auf FH im Kindes- und Jugendalter in Deutschland.
10. Die Fallerkennung sollte ein kontinuierlicher Vorgang sein und kein „ein-für-alle-Mal"-Projekt Einrichtungen für Diagnose und Behandlung	**TEILWEISE ERFÜLLT** Die Leitlinie empfiehlt in der Tat die Implementierung eines Kaskadenscreenings und reversen Kaskadenscreenings. Hinsichtlich eines möglichen populationsweiten Screenings hat die Leitliniengruppe kein einmaliges Projekt empfohlen, sondern eine Screeningkette als kontinuierlichen, fortlaufenden Prozess verstanden. Der IQWiG-Bericht zieht Schlussfolgerungen auf der Grundlage einer systematischen Zusammenfassung der Evidenz, aber gibt keine Empfehlungen ab.
Zahl erfüllter bzw. nicht vollständig erfüllter Kriterien	5 erfüllt; 4 teilweise erfüllt, 1 nicht erfüllt

Anhang C: Einreichung zur Publikation bei der AWMF

ERLÄUTERUNG: ZUR ÜBERPRÜFUNG DER VOLLSTÄNDIGKEIT DER DOKUMENTE EMPFIEHLT SICH DAS VERWENDEN DIESER CHECKLISTE (DURCH KLICK AUF DAS BILD GELANGEN SIE ZUM DOWNLOAD DER CHECKLISTE):



Publikation einer Leitlinie bei AWMF online:

Checkliste

AWMF IMWi Institut für Medizinisches Wissensmanagement

Um Nachfragen der AWMF und damit unnötige Verzögerungen bei der Publikation Ihrer Leitlinie zu vermeiden, prüfen Sie bitte alle folgenden Punkte vor der Einreichung der Leitlinie bei der AWMF (eMail: imwi@awmf.org):

Titel der Leitlinie: _____

AWMF-Register Nr.___ /___

Der **Leitlinientext** ist **vollständig korrigiert**.....

Leitlinientext ist in **Kapitel** unterteilt und diese sind **konsistent nummeriert**.....

Leitlinientext enthält - wo möglich - die zugehörigen **ICD-10-Codes** .....

Die **Titelseiten der Leitlinie** (*auch bei Print-Publikationen!*) **und aller dazu gehörigen Dokumente** enthalten deutlich sichtbar

- die **AWMF-Register-Nr.** der Leitlinie .....
- die **methodische Klassifizierung** der LL (S1, S2e, S2k oder S3) .....

Die **Titelseite der Leitlinie** enthält deutlich sichtbar die federführende(n) und beteiligte(n) **Fachgesellschaft(en)** .....

Bei allen Leitlinien (S2e, S2k, S3): Der **Leitlinienreport** ist beigefügt .....

Bei allen Leitlinien (S2e, S2k, S3) und Handlungsempfehlungen (S1): Die **Erklärungen von Interessen aller Mitwirkenden** sowie das Verfahren zur Erfassung und Bewertung von und zum **Umgang mit Interessenkonflikten** sind dargelegt .....

Bei S3-Leitlinien: Angabe der **Anzahl evidenzbasierter Empfehlungen**.....

der **Anzahl konsensbasierter Empfehlungen**.....

Bei gleichzeitiger Publikation der Leitlinie in einer Zeitschrift: Der **Verlag ist über die Vergabe des Rechts der elektronischen Publikation an die AWMF informiert**.....

Die Angaben **Gründe für die Themenwahl, Zielorientierung der Leitlinie, Links zu verwandten Leitlinien, Beteiligte Fachgesellschaften und Organisationen, Versorgungsbereich, Patientenzielgruppe, Adressaten** finden sich im Leitlinientext/Leitlinienreport .....

oder sollen von der AWMF unverändert aus der Leitlinien-Anmeldung auf das Datenblatt der Leitlinie übernommen werden .....

Schlüsselwörter für die Verschlagwortung Ihrer Leitlinie, um die Suchfunktion auf unserer Internetseite zu konkretisieren und Ihre Leitlinie leichter findbar zu machen:

Für die Publikation über die Bibliothek des **Guidelines International Network (G-I-N-Library):**

Englischer Titel der Leitlinie: .....

Englische Schlüsselwörter des Titels (idealerweise MeSH): .....

Version 2.1, 07.12.2022

Versionsnummer:	**2.1**
Erstveröffentlichung:	YYYY/MM/DD
Überarbeitung von:	YYYY/MM/DD
Nächste Überprüfung geplant:	YYYY/MM/DD

Die AWMF erfasst und publiziert die Leitlinien der Fachgesellschaften mit größtmöglicher Sorgfalt - dennoch kann die AWMF für die Richtigkeit des Inhalts keine Verantwortung übernehmen. **Insbesondere bei Dosierungsangaben sind stets die Angaben der Hersteller zu beachten!**

Autorisiert für elektronische Publikation: AWMF online

Literaturverzeichnis

AWMF, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften eV. 2023. 'AWMF-Regelwerk Leitlinien', Accessed 23.11.2024. https://www.awmf.org/regelwerk/.

Blümle, A., et al. 2020. 'Manual Systematische Recherche für Evidenzsynthesen und Leitlinien. 2.1 Auflage (14.12.2020)', *Cochrane Deutschland Stiftung, Institut für Evidenz in der Medizin, Institut für Medizinische Biometrie und Statistik, Freiburg, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften - Institut für Medizinisches Wissensmanagement, Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin*.

Bowman, F. L., et al. 2019. 'Identifying Perceptions and Preferences of the General Public Concerning Universal Screening of Children for Familial Hypercholesterolaemia', *Public Health Genomics*, 22: 25-35.

Braun, C., et al. 2022. 'Manual Bewertung von systematischen Reviews zu therapeutischen Interventionen', *Cochrane Deutschland, Institut für Evidenz in der Medizin, Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften - Institut für Medizinisches Wissensmanagement*.

Brouwers, M. C., et al. 2016. 'The AGREE reporting checklist: a tool to improve reporting of clinical practice guidelines', *BMJ*, 352:i1152.

Brouwers, Melissa C., et al. 2020. 'Development and Validation of a Tool to Assess the Quality of Clinical Practice Guideline Recommendations', *JAMA Network Open*, 3: e205535-e35.

Futema, M., et al. 2017. 'Screening for familial hypercholesterolaemia in childhood: Avon Longitudinal Study of Parents and Children (ALSPAC)', *Atherosclerosis*, 260: 47-55.

Higgins JPT, et al. 2023. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions version 6.4* (Cochrane).

IQWiG, Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. 2024. 'Screening zur Früherkennung einer familiären Hypercholesterinämie bei Kindern und Jugendlichen; Rapid Report [online].'.

Leclercq, E., et al. 2013. 'Validation of search filters for identifying pediatric studies in PubMed', *J Pediatr*, 162: 629-34.e2.

Mackie, T. I., et al. 2015. 'Treatment decision making for adolescents with familial hypercholesterolemia: Role of family history and past experiences', *J Clin Lipidol*, 9: 583-93.e1-3.

Marks, D., et al. 2002. 'Cost effectiveness analysis of different approaches of screening for familial hypercholesterolaemia', *Bmj*, 324: 1303.

Napierala, H., et al. 2018. 'Management of financial conflicts of interests in clinical practice guidelines in Germany: results from the public database GuidelineWatch', *BMC Med Ethics*, 19: 65.

Page, M. J., et al. 2021. 'The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews', *BMJ*, 372: n71.

Qaseem, A., et al. 2019. 'Disclosure of Interests and Management of Conflicts of Interest in Clinical Guidelines and Guidance Statements: Methods From the Clinical Guidelines Committee of the American College of Physicians', *Ann Intern Med*, 171: 354-61.

Schmieder, R. S., et al. 2025. 'Clinical scores fail to sufficiently identify children with Familial Hypercholesterolemia', *Eur J Prev Cardiol*.

Schünemann, H., et al. 2013. 'GRADE handbook for grading quality of evidence and strength of recommendations. Updated October 2013. The GRADE Working Group, 2013.', Accessed 23.11.2024. *https://gdt.gradepro.org/app/handbook/handbook.html*.

Schünemann, H. J., et al. 2015. 'Guidelines International Network: Principles for Disclosure of Interests and Management of Conflicts in Guidelines', *Ann Intern Med*, 163: 548-53.

Shea, B. J., et al. 2017. 'AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both', *BMJ*, 358: j4008.

Tobik, K., et al. 2023. 'Parental Attitudes and Ideas Regarding Newborn Screening for Familial Hypercholesterolemia', *Matern Child Health J*, 27: 978-83.

Tsai, H. H., et al. 2024. '"I don't think people should die young": perspectives of parents with children diagnosed with familial hypercholesterolemia', *J Community Genet*, 15: 549-58.

Wang, M., et al. 2024. 'Synthesized economic evidence on the cost-effectiveness of screening familial hypercholesterolemia', *Glob Health Res Policy*, 9: 38.

World Health Organization (WHO), Kopenhagen: WHO-Regionalbüro für Europa. 2020. 'Vorsorgeuntersuchung und Screening: ein kurzer Leitfaden. Wirksamkeit erhöhen, Nutzen maximieren und Schaden minimieren [Screening programmes: a short guide. Increase effectiveness, maximize benefits and minimize harm]'.

dosispubliziert bei:

AWMF online
Das Portal der wissenschaftlichen Medizin

DGKJ
Deutsche Gesellschaft
für Kinder- und Jugendmedizin e.V.

AWMF-Register Nr.	27–068	Klasse:	S3

S3-Leitlinie zur Diagnostik und Therapie von Hyperlipidämie bei Kindern und Jugendlichen

Evidenzreport

Korrespondenzanschrift:

Prof. Dr. Dr. h.c. Berthold Koletzko

Dr. von Haunersches Kinderspital, LMU Klinikum München

Lindwurmstraße 4, 80337 München

office.koletzko@med.lmu.de

Das dieser Veröffentlichung zugrundliegende Projekt Hyperlip-Kid wurde mit Mitteln des Innovationsausschusses beim Gemeinsamen Bundesausschuss unter dem Förderkennzeichen 01VSF23011 gefördert.

Herausgebende

Federführende Fachgesellschaft
Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin e.V (DGKJ)
Chausseestr. 128/129 | 10115 Berlin
Tel. +49 30 3087779-17 | Fax +49 30 3087779-99
office@dgkj.de

Mit-federführende Fachgesellschaften
Gesellschaft für Angeborene Stoffwechselstörungen e.V. (GfAS, vormals APS)
c/o Geschäftsstelle der Deutschen Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin e.V. (DGKJ)
Chausseestr. 128/129 | 10115 Berlin
Tel. +43 512 890438 700
gfas@studio12.co.at

Deutsche Gesellschaft für Lipidologie e. V. (DGFL) - Lipid-Liga
Kuhgasse 9 | 63571 Gelnhausen
Tel. +49 6051 4 90 84 – 18 | Fax +49 6051 4 90 84 – 22 18
info@lipid-liga.de

Weitere beteiligte Fachgesellschaften und Verbände

- Arbeitsgemeinschaft für Pädiatrische Diätetik (APD)
- Berufsverband der Kinder- und Jugendärzt*innen e.V. (BVKJ)
- Deutsche Gesellschaft für Ernährung e.V. (DGE)
- Deutsche Gesellschaft für Pädiatrische Kardiologie und Angeborene Herzfehler e.V. (DGPK)
- Deutsche Gesellschaft für Humangenetik e.V. (GfH)
- Deutsche Gesellschaft für Kardiologie - Herz- und Kreislaufforschung e.V. (DGK)
- Deutsche Gesellschaft für Ernährungsmedizin e.V. (DGEM)
- Deutsche Gesellschaft für Kinderendokrinologie und -Diabetologie e.V. (DGKED)
- Deutsche Gesellschaft für Fettwissenschaft e.V. (DGF)
- Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin e.V. (DEGAM)
- Deutsche Gesellschaft für Sportmedizin und Prävention e.V. (DGSP)
- Gesellschaft für Pädiatrische Gastroenterologie und Ernährung e.V. (GPGE)
- Gesellschaft für Pädiatrische Radiologie e.V. (GPR)
- Österreichische Gesellschaft für Kinder- und Jugendheilkunde (ÖGKJ)
- Schweizerische Gesellschaft für Pädiatrie (SGP)
- Patientenorganisation für Patienten mit Familiärer Hypercholesterinämie oder anderen schweren genetischen Fettstoffwechselstörungen (CholCo e.V.)
- Österreichische Patientenorganisation für Patienten mit Familiärer Hypercholesterinämie oder verwandten genetisch bedingten Stoffwechselstörungen e.V. (FHchol Austria)

Autoren:

Thu Giang Le Thi[1,2,3], Bernadeta Patro-Golab[1,2,3], Berthold Koletzko[1,2,3]

Mitarbeiterinnen des wissenschaftlichen Teams der Stiftung Kindergesundheit

Delphina Gomes[1,2,3], Milena Geist[2], Anna Litwin[1,2], Yuliia Novosad[2]

1 Kinderklinik und Kinderpoliklinik im Dr. von Haunerschen Kinderspital, LMU Klinikum München

2 Stiftung Kindergesundheit, c/o Dr. von Haunersches Kinderspital, LMU Klinikum München

3 Deutsches Zentrum für Kinder- und Jugendgesundheit, Standort München

Bitte wie folgt zitieren:

Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin e.V (DGKJ)

Evidenzreport der S3-Leitlinie zur Diagnostik und Therapie von Hyperlipidämie bei Kindern und Jugendlichen

Version 2.1, 25.08.2026

Verfügbar unter: https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/027-068

Zugriff am (Datum): 25.08.2026

Inhaltsverzeichnis

Herausgebende 2

Inhaltsverzeichnis 4

Tabellenverzeichnis 10

Abbildungsverzeichnis 17

Abkürzungsverzeichnis 18

1. PICO-Frage 1 – Was sind die aktuellen Leitlinien für Screening, Diagnose und Behandlung von Lipidstoffwechselstörungen im Kindes- und Jugendalter? 20

1.1. Fragestellung und Zielsetzung 20

1.2. Methodik 20

1.2.1. Einschlusskriterien 20

1.2.2. Informationsbeschaffung 21

1.2.3. Informationsauswahl, -extraktion und -synthese 22

1.2.4. Informationsbewertung 23

1.3. Ergebnisse 24

1.4. Ergebnisse zur Übernahme der Empfehlung zum Kaskadenscreening von NICE 2019 63

2. PICO-Frage 2 – Welchen Nutzen und/oder Schäden haben ein universelles Screening oder ein selektives Screening auf familiäre Hypercholesterinämie oder multifaktorielle Dyslipidämie im Kindes- und Jugendalter im Vergleich zu keinem Screening? 66

2.1. Fragestellung und Zielsetzung 66

2.2. Methodik 66

2.2.1. Einschlusskriterien 66

2.2.2. Informationsbeschaffung 68

2.2.3. Informationssynthese 69

2.2.4. Informationsbewertung 70

2.3. Details der Ergebnisse 71

2.3.1. Informationsbeschaffung und Auswahl der relevanten SÜ 71

2.3.2. Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen SÜ 73

2.3.3. Bewertung der Qualität der eingeschlossenen SÜ 83

2.3.4. Ergebniszusammenfassung 86

2.4. Ergebnisse der Literaturüberwachung bis zum 31.01.2025 87

2.4.1. Zusammenfassung der Evidenz zur Screeningkette nach IQWiG Rapid-Report (74) 94

2.4.2. Zusammenfassung der Evidenz zum Therapiebeginn nach IQWiG Rapid-Report (74) 94

2.4.3. Zusammenfassung der Evidenzbewertung zur diagnostischen Güte eines generellen, laboranalytischen Lipidscreenings zur Früherkennung einer FH nach IQWiG Rapid-Report (74) 96

3. PICO-Frage 3 – Was sind Nutzen und Schaden einer Behandlung von familiärer Hypercholesterinämie oder multifaktorieller Dyslipidämie bei Kindern und Jugendlichen im Vergleich zu keiner Behandlung oder der Standardversorgung? 99

3.1. Fragestellung und Zielsetzung 99

3.2. Methodik 99

3.2.1. Einschlusskriterien 99

3.2.2. Informationsbeschaffung 102

3.2.3. Informationssynthese 104

3.2.4. Informationsbewertung 104

3.2.4.1. Bewertung der methodischen Qualität der eingeschlossenen SÜ anhand AMSTAR 2-Instrument 104

3.2.4.2. Bewertung der Verzerrungspotential der in die SÜ aufgenommenen Primärstudien 105

3.2.4.3. Bewertung der Evidenz Qualität 105

3.3. Details der Ergebnisse 107

3.3.1. Informationsbeschaffung und Auswahl der relevanten SÜ 107

3.3.2. Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen SÜ 110

3.3.3. Bewertung der methodischen Qualität der eingeschlossenen SÜ 124

3.3.4. Ergebnisse zu relevanten Endpunkten (aus Le Thi et al. übernommen) 127

3.3.4.1. Bei Kindern und Jugendlichen mit FH: Vergleich Statintherapie mit Placebo 128

3.3.4.2. Bei Kindern und Jugendlichen mit FH: Vergleich Gallensäurebinder (bile acid sequestrants) mit Placebo 136

3.3.4.3. Bei Kindern und Jugendlichen mit FH: Vergleich Ezetimib mit Placebo 139

3.3.4.4. Bei Kindern und Jugendlichen mit FH: Vergleich Fibrate (bezafibrate) mit Placebo 142

3.3.4.5. Bei Kindern und Jugendlichen mit FH: Vergleich Proproteinkonvertase Subtilisin/Kexin-Typ 9-Hemmer (PCSK9-Hemmer) mit Placebo 146

3.3.4.6. Bei Kindern und Jugendlichen mit FH: Vergleich Kombination (Simvastatin + Ezetimib) mit einzelnem Medikament 151

3.3.4.7. Bei Kindern und Jugendlichen mit FH: Vergleich Verhaltensintervention mit Regelversorgung 154

3.3.4.8. Bei Kindern und Jugendlichen mit FH: Vergleich Omega-3-Fettsäuren (DHA-Kapseln 1.2g/Tag) mit Placebo 156

3.3.4.9. Bei Kindern und Jugendlichen mit FH: Vergleich Pflanzensterol mit Placebo 159

3.3.4.10. Bei Kindern und Jugendlichen mit MFD: Vergleich Verhaltensintervention mit Placebo 162

3.3.4.11. Bei Kindern und Jugendlichen mit MFD mit Hypertriglyceridämie: Vergleich Intervention mit Fischöl (4g/Tag) mit Placebo 168

3.3.4.12. Bei Kindern und Jugendlichen mit MFD mit erhöhtem LDL-Cholesterin: Vergleich Intervention mit Leinsamen mit Placebo 173

3.3.4.13. Bei Kindern und Jugendlichen mit MFD/FH: Vergleich Diätsintervention mit long chain polyunsaturated fatty acids (LCPUFAs) mit Placebo 178

3.3.4.14. Bei Kindern und Jugendlichen mit MFD/FH: Vergleich Psyllium fiber mit Placebo 183

3.3.4.15. Bei Kindern und Jugendlichen mit MFD/FH: Vergleich Glucomannan mit Placebo 188

3.3.4.16. Bei Kindern und Jugendlichen mit MFD/FH: Vergleich Haselnüsse mit Placebo 193

3.3.4.17. Bei Kindern und Jugendlichen mit MFD/FH: Vergleich Hanfsamenöl mit Placebo . 196

3.3.4.18. Bei Kindern und Jugendlichen mit MFD/FH: Vergleich Probiotika[a] mit Placebo 200

3.4. Ergebnisse der Literaturüberwachung bis zum 31.01.2025 205

4. Update der bereits identifizierten SÜ von Guirguis-Blake 2023..... 206

4. 1. Methodik 206

4.2. Ergebnisse 206

5. Kontextfragen 208

5.1. Kontextfrage 1 - Welche Assoziation besteht zwischen Serumlipidkonzentrationen oder Surrogatmarker für Atherosklerose im Kindesalter und gesundheitlichen Auswirkungen im Erwachsenenalter? 208

5.1.1. Methodik 208

5.1.2. Ergebnisse 208

5.2. Kontextfrage 2 - Kontextfrage 3: Welcher Anteil von Kindern und Jugendlichen mit FH erhält innerhalb der ersten Jahre nach der Diagnose bzw. im Kindesalter eine lipidsenkende medikamentöse Therapie? Wie ist die langfristige Adhärenz zu einer lipidsenkenden Therapie bei Kindern und Jugendlichen mit FH? 212

5.2.1. Methodik 212

5.2.2. Ergebnisse 212

5.3. Kontextfrage 4 - Welche persönlichen und familiären Präferenzen bestehen hinsichtlich des Beginns einer medikamentösen Therapie im Kindesalter bei Kindern und Jugendlichen mit diagnostizierter familiärer Hypercholesterinämie? 225

5.3.1. Methodik 225

5.3.2. Ergebnisse 225

5.4. Kontextfrage 5 - Welche persönlichen und familiären Präferenzen bestehen zu einem Screening zur Frühidentifikation der familiären Hypercholesterinämie bei Kindern und Jugendlichen? 230

5.4.1. Methodik 230

5.4.2. Ergebnisse 230

6. Ergänzende wissenschaftliche Evidenzsuche und -synthese 238

6.1. Zusatzfrage 1: Was ist die Kosten-Effektivität eines universellen bevölkerungsweiten Lipidscreenings? 238

6.1.1. Methodik 238

6.1.2. Ergebnisse 238

6.2. Zusatzfrage 2: Erhöht eine Exposition mit Statinen in der Schwangerschaft im Vergleich zu keiner Exposition mit Statinen das Risiko für unerwünschte Schwangerschaftskomplikationen, z.B. Fehlbildungen, Fehlgeburten oder Frühgeburten? 241

6.2.1. Methodik 241

6.2.2. Ergebnisse 241

6.3. Zusatzfrage 3: Haben Betroffenen mit familiärer Hypercholesterinämie (FH) und gleichzeitig vorliegender Leberverfettung oder pathologischen Leberquantifizierungsbefunden (z. B. in Sonografie oder MRT) ein höheres Risiko für Komplikationen oder eine ungünstigere Krankheitsentwicklung im Vergleich zu Betroffenen mit FH ohne solche Befunde? 244

6.3.1. Methodik 244

6.3.2. Ergebnisse 244

Anhänge 245

Anhang A: Suchstrategie der PICO-Frage 1 (aus Patro-Golab et al übernommen) 247

Anhang B: Eingeschlossene klinische Leitlinien in der Bewertung für die PICO-Frage 1 253

Anhang C: Suchstrategie der PICO-Frage 2 254

Anhang D: Eingeschlossene SÜ in der Bewertung für die PICO-Frage 2 261

Anhang E: Suchstrategie der PICO-Frage 3 262

Anhang F: Eingeschlossene SÜ in der Bewertung für die PICO-Frage 3 276

Anhang G: Referenzmatrix aus den eingeschlossenen SÜ zur Nutzenbewertung von Statinen bei der Behandlung von Lipidstörungen bei Kindern und Jugendlichen 277

Anhang H: Matrix der patientenrelevanten Endpunkte für FH in den eingeschlossenen SÜ 278

Anhang I: Matrix der patientenrelevanten Endpunkte für MFD in den eingeschlossenen SÜ 280

Anhang J: Matrix der patientenrelevanten Endpunkte für MFD/FH in den eingeschlossenen SÜ 281

Anhang K: Charakteristika der in der Bewertung zu patientenrelevanten Endpunkten eingeschlossenen Primärstudien bei Kindern und Jugendlichen mit FH (aus Vuorio 2019 (91) und Guirguis-Blake 2023 (5) übernommen) 282

Anhang L: Charakteristika der in der Bewertung zu patientenrelevanten Endpunkten eingeschlossenen Primärstudien bei Kindern und Jugendlichen mit MFD (aus Guirguis-Blake 2023 (5) übernommen) 295

Anhang M: Charakteristika der in der Bewertung zu patientenrelevanten Endpunkten eingeschlossenen Primärstudien bei Kindern und Jugendlichen mit MFD/FH (aus Guirguis-Blake 2023 (5) übernommen) 297

Anhang N: Bewertung des Verzerrungspotenzials der in der Überprüfung zu patientenrelevanten Endpunkten eingeschlossenen Primärstudien bei Kindern und Jugendlichen mit FH 302

Anhang O: Bewertung des Verzerrungspotenzials der in der Überprüfung zu patientenrelevanten Endpunkten eingeschlossenen Primärstudien bei Kindern und Jugendlichen mit MFD 306

Anhang P: Bewertung des Verzerrungspotenzials der in der Überprüfung zu patientenrelevanten Endpunkten eingeschlossenen Primärstudien bei Kindern und Jugendlichen mit MFD/FH (eigene Bewertung) 307

Anhang Q: Suchstrategie des Updates von Guirguis-Blake 2023 308

Anhang R: Eingeschlossene Studien in dem Update der Guirguis-Blake 2023 316

Anhang S: Zusammenfassung der in den Primärstudien berichteten Nebenwirkungen (aus Guirguis-Blake 2023 (5) und Le Thi et al. übernommen) 317

Anhang S1: Adverse events reported in primary studies in paediatric familial hypercholesterolaemia (FH) 317

Anhang S2: Adverse events reported in primary studies in paediatric multifactorial dyslipidaemia (MFD) 324

Anhang S3: Adverse events reported in primary studies in paediatric FH/MFD 325

Anhang T: Suchstrategie der Kontextfrage 1 326

Anhang U: Eingeschlossene SÜ/MA in der Bewertung für die Kontextfrage 1 329

Anhang V: Suchstrategie der Kontextfrage 2 und 3 330

Anhang W: Eingeschlossene Studien in der Bewertung für die Kontextfrage 2 und 3 332

Anhang X: Suchstrategie der Kontextfrage 4 334

Anhang Y: Eingeschlossene Studien in der Bewertung für die Kontextfrage 4 336

Anhang Z: Suchstrategie der Kontextfrage 5 337

Anhang AA: Eingeschlossene Studien in der Bewertung für die Kontextfrage 5 339

Anhang BB: Suchstrategie der Zusatzfrage 1 340

Anhang CC: Eingeschlossene Studien in der Bewertung für die Zusatzfrage 1 343

Anhang DD: Suchstrategie der Zusatzfrage 2 344

Anhang EE: Eingeschlossene Studien in der Bewertung für die Zusatzfrage 2 346

Anhang FF: Suchstrategie der Zusatzfrage 3 347

Literaturverzeichnis 348

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: PICO-Frage 1 - Übersicht der ausgeschlossenen Dokumente (aus Patro-Golab et al. (7) übernommen) 24

Tabelle 2: AGREE II-Bewertung der eingeschlossenen Leitlinien (aus Patro-Golab et al. (7) übernommen) 25

Tabelle 3: Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Leitlinien zur Früherkennung, Diagnostik und/oder Behandlung von Fettstoffwechselstörungen bei Kindern und Jugendlichen (aus Patro-Golab et al. (7) übernommen) 28

Tabelle 4: Empfehlungen aktueller Leitlinien zur Früherkennung, Diagnostik und/oder Behandlung von Fettstoffwechselstörungen bei Kindern und Jugendlichen (aus Patro-Golab et al. (7) übernommen) 33

Tabelle 5: Evidenzprofile für die diagnostischen Güte des Kaskadenscreenings (vom NICE 2019 (39) übernommen) 64

Tabelle 6: PICO-Frage 2 - Übersicht der ausgeschlossenen Publikationen 71

Tabelle 7: PICO-Frage 2 – Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen SÜ 74

Tabelle 8: PICO-Frage 2 – Qualitätsbewertung der eingeschlossenen SÜ mit AMSTAR-2 Instrument 84

Tabelle 9: Charakteristika des IQWiG Rapid Reports (74) 88

Tabelle 10: Qualitätsbewertung des IQWiG Rapid Reports mit AMSTAR-2 Instrument 92

Tabelle 11: PICO-Frage 3 - Übersicht der ausgeschlossenen Publikationen 107

Tabelle 12: PICO-Frage 3 - Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen SÜ (aus Le Thi et al. übernommen) 112

Tabelle 13: PICO-Frage 3 – Qualitätsbewertung der eingeschlossenen SÜ mit AMSTAR-2 Instrument (aus Le Thi et al. übernommen) 125

Tabelle 14: Evidenzprofil für den Vergleich Statintherapie mit Placebo zur Veränderung der Karotis-Intima-Media-Dicke (mm) bei Kindern und Jugendlichen mit FH 128

Tabelle 15: Evidenzprofil für den Vergleich Statintherapie mit Placebo zur Veränderung der flußvermittelten Vasodilatation (FMD) der Arteria brachialis bei Kindern und Jugendlichen mit FH 129

Tabelle 16: Evidenzprofil für den Vergleich Statintherapie mit Placebo zur Veränderung des Serum-LDL-Cholesterins (%) bei Kindern und Jugendlichen mit FH 130

Tabelle 17: Evidenzprofil für den Vergleich Statintherapie mit Placebo zur Veränderung des Serum-Gesamtcholesterins (%) bei Kindern und Jugendlichen mit FH 131

Tabelle 18: Evidenzprofil für den Vergleich Statintherapie mit Placebo zur Veränderung der Pubertätsentwicklung (Tanner stage ≥1) bei Kindern und Jugendlichen mit FH 132

Tabelle 19: Evidenzprofil für den Vergleich Statintherapie mit Placebo hinsichtlich aller gemeldeten unerwünschten Ereignissen bei Kindern und Jugendlichen mit FH 133

Tabelle 20: Evidenzprofil für den Vergleich Statintherapie mit Placebo zum Anstieg der Leberenzyme (ALT oder AST) auf > 3-fach des oberen Referenzwertes bei Kindern und Jugendlichen mit FH 134

Tabelle 21: Evidenzprofil für den Vergleich Statintherapie mit Placebo hinsichtlich Myopathie und Creatin-Kinase (CK)-Erhöhung auf > 10-fach des oberen Referenzwertes bei Kindern und Jugendlichen mit FH 135

Tabelle 22: Evidenzprofil für den Vergleich Gallensäurebinder (bile acid sequestrants) mit Placebo zur Veränderung des Serum-LDL-Cholesterins bei Kindern und Jugendlichen mit FH 136

Tabelle 23: Evidenzprofil für den Vergleich Gallensäurebinder (bile acid sequestrants) mit Placebo zur Veränderung des Serum-Gesamtcholesterins bei Kindern und Jugendlichen mit FH 137

Tabelle 24: Evidenzprofil für den Vergleich Gallensäurebinder (bile acid sequestrants) mit Placebo hinsichtlich aller Nebenwirkungen einschließlich gemeldeter unerwünschter Ereignisse und Schäden bei Kindern und Jugendlichen mit FH 138

Tabelle 25: Evidenzprofil für den Vergleich Ezetimib mit Placebo zur Veränderung des Serum-LDL-Cholesterins bei Kindern und Jugendlichen mit FH 139

Tabelle 26: Evidenzprofil für den Vergleich Ezetimib mit Placebo zur Veränderung des Serum-Gesamtcholesterins bei Kindern und Jugendlichen mit FH 140

Tabelle 27: Evidenzprofil für den Vergleich Ezetimib mit Placebo hinsichtlich aller Nebenwirkungen einschließlich gemeldeter unerwünschter Ereignisse und Schäden bei Kindern und Jugendlichen mit FH 141

Tabelle 28: Evidenzprofil für den Vergleich Fibrate (bezafibrate) mit Placebo zur Veränderung des Serum-Gesamtcholesterins (mg/dL) bei Kindern und Jugendlichen mit FH 142

Tabelle 29: Evidenzprofil für den Vergleich Fibrate (bezafibrate) mit Placebo zur Veränderung des Serum-HDL-Cholesterins (mg/dL) bei Kindern und Jugendlichen mit FH 143

Tabelle 30: Evidenzprofil für den Vergleich Fibrate (bezafibrate) mit Placebo zur Veränderung der Triglyceride (mg/dL) bei Kindern und Jugendlichen mit FH 144

Tabelle 31: Evidenzprofil für den Vergleich Fibrate (bezafibrate) mit Placebo hinsichtlich aller Nebenwirkungen einschließlich gemeldeter unerwünschter Ereignisse und Schäden bei Kindern und Jugendlichen mit FH 145

Tabelle 32: Evidenzprofil für den Vergleich PCSK9-Hemmer mit Placebo zur Veränderung des Serum-Gesamtcholesterins (%) bei Kindern und Jugendlichen mit FH 146

Tabelle 33: Evidenzprofil für den Vergleich PCSK9-Hemmer mit Placebo zur Veränderung des Serum-LDL-Cholesterins (%) bei Kindern und Jugendlichen mit FH 147

Tabelle 34: Evidenzprofil für den Vergleich PCSK9-Hemmer mit Placebo zur Veränderung des Serum-Lipoproteins (a) (%) bei Kindern und Jugendlichen mit FH 148

Tabelle 35: Evidenzprofil für den Vergleich PCSK9-Hemmer mit Placebo hinsichtlich aller Nebenwirkungen einschließlich gemeldeter unerwünschter Ereignisse und Schäden bei Kindern und Jugendlichen mit FH 149

Tabelle 36: Evidenzprofil für den Vergleich Kombination (Simvastatin + Ezetimib) mit einzelnem Medikament zur Veränderung des Serum-LDL-Cholesterins bei Kindern und Jugendlichen mit FH 151

Tabelle 37: Evidenzprofil für den Vergleich Kombination (Simvastatin + Ezetimib) mit einzelnem Medikament zur Veränderung des Serum-Gesamtcholesterins (mg/dL) bei Kindern und Jugendlichen mit FH.....152

Tabelle 38: Evidenzprofil für den Vergleich Kombination (Simvastatin + Ezetimib) mit einzelnem Medikament hinsichtlich aller Nebenwirkungen einschließlich gemeldeter unerwünschter Ereignisse und Schäden bei Kindern und Jugendlichen mit FH.....153

Tabelle 39: Evidenzprofil für den Vergleich Verhaltensintervention mit Regelversorgung zur Veränderung des Serum-LDL-Cholesterins (mg/dL) bei Kindern und Jugendlichen mit FH ..154

Tabelle 40: Evidenzprofil für den Vergleich Verhaltensintervention mit Regelversorgung zur Veränderung des Serum-Gesamtcholesterins (mg/dL) bei Kindern und Jugendlichen mit FH 155

Tabelle 41: Evidenzprofil für den Vergleich Omega-3-Fettsäuren (DHA-Kapseln 1.2g/Tag) mit Placebo zur Veränderung des Serum-LDL-Cholesterins (mg/dL) bei Kindern und Jugendlichen mit FH 156

Tabelle 42: Evidenzprofil für den Vergleich Omega-3-Fettsäuren (DHA-Kapseln 1.2g/Tag) mit Placebo zur Veränderung des Serum-Gesamtcholesterins (mg/dL) bei Kindern und Jugendlichen mit FH 157

Tabelle 43: Evidenzprofil für den Vergleich Omega-3-Fettsäuren (DHA-Kapseln 1.2g/Tag) mit Placebo hinsichtlich aller Nebenwirkungen einschließlich gemeldeter unerwünschter Ereignisse und Schäden bei Kindern und Jugendlichen mit FH 158

Tabelle 44: Evidenzprofil für den Vergleich Pflanzensterol mit Kontrollgruppe zur Veränderung des Serum-LDL-Cholesterins (mg/dL) bei Kindern und Jugendlichen mit FH 159

Tabelle 45: Evidenzprofil für den Vergleich Pflanzensterol mit Kontrollgruppe zur Veränderung des Serum-Gesamtcholesterins (mg/dL) bei Kindern und Jugendlichen mit FH 160

Tabelle 46: Evidenzprofil für den Vergleich Pflanzensterol mit Kontrollgruppe hinsichtlich aller Nebenwirkungen einschließlich gemeldeter unerwünschter Ereignisse und Schäden bei Kindern und Jugendlichen mit FH 161

Tabelle 47: Evidenzprofil für den Vergleich Verhaltensintervention mit Placebo zur Veränderung des Serum-LDL-Cholesterins (mg/dL) bei Kindern und Jugendlichen mit MFD (Nachbeobachtungszeitraum bis 36 Monate) 162

Tabelle 48: Evidenzprofil für den Vergleich Verhaltensintervention mit Placebo zur Veränderung des Serum-LDL-Cholesterins (mg/dL) bei Kindern und Jugendlichen mit MFD (Nachbeobachtungszeitraum: 385 Wochen) 163

Tabelle 49: Evidenzprofil für den Vergleich Verhaltensintervention mit Placebo zur Veränderung des Serum-Gesamtcholesterins (mg/dL) bei Kindern und Jugendlichen mit MFD 164

Tabelle 50: Evidenzprofil für den Vergleich Verhaltensintervention mit Placebo zur Veränderung des Serum-HDL-Cholesterins (mg/dL) bei Kindern und Jugendlichen mit MFD 165

Tabelle 51: Evidenzprofil für den Vergleich Verhaltensintervention mit Placebo zur Veränderung der Triglyceride (mg/dL) bei Kindern und Jugendlichen mit MFD 166

Tabelle 52: Evidenzprofil für den Vergleich Verhaltensintervention mit Placebo hinsichtlich aller Nebenwirkungen einschließlich gemeldeter unerwünschter Ereignisse und Schäden bei Kindern und Jugendlichen mit MFD.....167

Tabelle 53: Evidenzprofil für den Vergleich Intervention mit Fischöl (4g/Tag) mit Placebo zur Veränderung des Serum-LDL-Cholesterins (mg/dL) bei Kindern und Jugendlichen mit MFD mit Hypertriglyceridämie (Nachbeobachtungszeitraum: 8 Wochen) 168

Tabelle 54: Evidenzprofil für den Vergleich Intervention mit Fischöl (4g/Tag) mit Placebo zur Veränderung des Serum-Gesamtcholesterins (mg/dL) bei Kindern und Jugendlichen mit MFD mit Hypertriglyceridämie (Nachbeobachtungszeitraum: 8 Wochen).....169

Tabelle 55: Evidenzprofil für den Vergleich Intervention mit Fischöl (4g/Tag) mit Placebo zur Veränderung des Serum-HDL-Cholesterins (mg/dL) bei Kindern und Jugendlichen mit MFD mit Hypertriglyceridämie (Nachbeobachtungszeitraum: 8 Wochen) 170

Tabelle 56: Evidenzprofil für den Vergleich Intervention mit Fischöl (4g/Tag) mit Placebo zur Veränderung der Triglyceride (mg/dL) bei Kindern und Jugendlichen mit MFD mit Hypertriglyceridämie (Nachbeobachtungszeitraum: 8 Wochen) 171

Tabelle 57: Evidenzprofil für den Vergleich Intervention mit Fischöl (4g/Tag) mit Placebo hinsichtlich aller Nebenwirkungen einschließlich gemeldeter unerwünschter Ereignisse und Schäden bei Kindern und Jugendlichen mit MFD mit Hypertriglyceridämie (Nachbeobachtungszeitraum: 8 Wochen) 172

Tabelle 58: Evidenzprofil für den Vergleich Intervention mit Leinsamen[a] mit Placebo zur Veränderung des Serum-LDL-Cholesterins (mg/dL) bei Kindern und Jugendlichen mit MFD mit erhöhtem LDL-Cholesterin (Nachbeobachtungszeitraum: 4 Wochen).....173

Tabelle 59: Evidenzprofil für den Vergleich Intervention mit Leinsamen mit Placebo zur Veränderung des Serum-Gesamtcholesterins (mg/dL) bei Kindern und Jugendlichen mit MFD mit erhöhtem LDL-Cholesterin (Nachbeobachtungszeitraum: 4 Wochen) 174

Tabelle 60: Evidenzprofil für den Vergleich Intervention mit Leinsamen mit Placebo zur Veränderung des Serum-HDL-Cholesterins (mg/dL) bei Kindern und Jugendlichen mit MFD mit erhöhtem LDL-Cholesterin (Nachbeobachtungszeitraum: 4 Wochen).....175

Tabelle 61: Evidenzprofil für den Vergleich Intervention mit Leinsamen mit Placebo zur Veränderung der Triglyceride (mg/dL) bei Kindern und Jugendlichen mit MFD mit erhöhtem LDL-Cholesterin (Nachbeobachtungszeitraum: 4 Wochen).....176

Tabelle 62: Evidenzprofil für den Vergleich Intervention mit Leinsamen mit Placebo hinsichtlich aller Nebenwirkungen einschließlich gemeldeter unerwünschter Ereignisse und Schäden bei Kindern und Jugendlichen mit MFD mit erhöhtem LDL-Cholesterin (Nachbeobachtungszeitraum: 4 Wochen) 177

Tabelle 63: Evidenzprofil für den Vergleich Diätsintervention mit LCPUFAs mit Placebo zur Veränderung des LDL-Cholesterins (mg/dL) bei Kindern und Jugendlichen mit MFD/FH (Nachbeobachtungszeitraum: 16 Wochen) 178

Tabelle 64: Evidenzprofil für den Vergleich Diätsintervention mit LCPUFAs mit Placebo zur Veränderung des Gesamtcholesterins (mg/dL) bei Kindern und Jugendlichen mit MFD/FH (Nachbeobachtungszeitraum: 16 Wochen) 179

Tabelle 65: Evidenzprofil für den Vergleich Diätsintervention mit LCPUFAs mit Placebo zur Veränderung des HDL-Cholesterins (mg/dL) bei Kindern und Jugendlichen mit MFD/FH (Nachbeobachtungszeitraum: 16 Wochen) 180

Tabelle 66: Evidenzprofil für den Vergleich Diätsintervention mit LCPUFAs mit Placebo zur Veränderung der Triglyceride (mg/dL) bei Kindern und Jugendlichen mit MFD/FH (Nachbeobachtungszeitraum: 16 Wochen) 181

Tabelle 67: Evidenzprofil für den Vergleich Diätsintervention mit LCPUFAs mit Placebo hinsichtlich aller Nebenwirkungen einschließlich gemeldeter unerwünschter Ereignisse und Schäden bei Kindern und Jugendlichen mit MFD/FH (Nachbeobachtungszeitraum: 16 Wochen).....182

Tabelle 68: Evidenzprofil für den Vergleich Psyllium fiber mit Placebo zur Veränderung des LDL-Cholesterins (mg/dL) bei Kindern und Jugendlichen mit MFD/FH (Nachbeobachtungszeitraum: 5 Wochen).....183

Tabelle 69: Evidenzprofil für den Vergleich Psyllium fiber mit Placebo zur Veränderung des Gesamtcholesterins (mg/dL) bei Kindern und Jugendlichen mit MFD/FH (Nachbeobachtungszeitraum: 5 Wochen) 184

Tabelle 70: Evidenzprofil für den Vergleich Psyllium fiber mit Placebo zur Veränderung des HDL-Cholesterins (mg/dL) bei Kindern und Jugendlichen mit MFD/FH (Nachbeobachtungszeitraum: 5 Wochen) 185

Tabelle 71: Evidenzprofil für den Vergleich Psyllium fiber mit Placebo zur Veränderung der Triglyceride (mg/dL) bei Kindern und Jugendlichen mit MFD/FH (Nachbeobachtungszeitraum: 5 Wochen) 186

Tabelle 72: Evidenzprofil für den Vergleich Psyllium fiber mit Placebo hinsichtlich aller Nebenwirkungen einschließlich gemeldeter unerwünschter Ereignisse und Schäden bei Kindern und Jugendlichen mit MFD/FH (Nachbeobachtungszeitraum: 5 Wochen) 187

Tabelle 73: Evidenzprofil für den Vergleich Glucomannan mit Placebo zur Veränderung des LDL-Cholesterins (mg/dL) bei Kindern und Jugendlichen mit MFD/FH (Nachbeobachtungszeitraum: 8 Wochen) 188

Tabelle 74: Evidenzprofil für den Vergleich Glucomannan mit Placebo zur Veränderung des Gesamtcholesterins (mg/dL) bei Kindern und Jugendlichen mit MFD/FH (Nachbeobachtungszeitraum: 8 Wochen) 189

Tabelle 75: Evidenzprofil für den Vergleich Glucomannan mit Placebo zur Veränderung des HDL-Cholesterins (mg/dL) bei Kindern und Jugendlichen mit MFD/FH (Nachbeobachtungszeitraum: 8 Wochen) 190

Tabelle 76: Evidenzprofil für den Vergleich Glucomannan mit Placebo zur Veränderung der Triglyceride (mg/dL) bei Kindern und Jugendlichen mit MFD/FH (Nachbeobachtungszeitraum: 8 Wochen) 191

Tabelle 77: Evidenzprofil für den Vergleich Glucomannan mit Placebo hinsichtlich aller Nebenwirkungen einschließlich gemeldeter unerwünschter Ereignisse und Schäden bei Kindern und Jugendlichen mit MFD/FH (Nachbeobachtungszeitraum: 8 Wochen) 192

Tabelle 78: Evidenzprofil für den Vergleich Haselnüsse mit Placebo zur Veränderung des LDL-Cholesterins (mg/dL) bei Kindern und Jugendlichen mit MFD/FH (Nachbeobachtungszeitraum: 8 Wochen) 193

Tabelle 79: Evidenzprofil für den Vergleich Haselnüsse mit Placebo zur Veränderung des Gesamtcholesterins (mg/dL) bei Kindern und Jugendlichen mit MFD/FH (Nachbeobachtungszeitraum: 8 Wochen) 194

Tabelle 80: Evidenzprofil für den Vergleich Haselnüsse mit Placebo zur Veränderung des HDL-Cholesterins (mg/dL) bei Kindern und Jugendlichen mit MFD/FH (Nachbeobachtungszeitraum: 8 Wochen) 195

Tabelle 81: Evidenzprofil für den Vergleich Hanfsamenöl mit Placebo zur Veränderung des Gesamtcholesterins (mg/dL) bei Kindern und Jugendlichen mit MFD/FH (Nachbeobachtungszeitraum: 8 Wochen) 196

Tabelle 82: Evidenzprofil für den Vergleich Hanfsamenöl mit Placebo zur Veränderung des HDL-Cholesterins (mg/dL) bei Kindern und Jugendlichen mit MFD/FH (Nachbeobachtungszeitraum: 8 Wochen) 197

Tabelle 83: Evidenzprofil für den Vergleich Hanfsamenöl mit Placebo zur Veränderung des Non-HDL-Cholesterins (mg/dL) bei Kindern und Jugendlichen mit MFD/FH (Nachbeobachtungszeitraum: 8 Wochen) 198

Tabelle 84: Evidenzprofil für den Vergleich Hanfsamenöl mit Placebo zur Veränderung der Triglyceride (mg/dL) bei Kindern und Jugendlichen mit MFD/FH (Nachbeobachtungszeitraum: 8 Wochen) 199

Tabelle 85: Evidenzprofil für den Vergleich Probiotika mit Placebo zur Veränderung des LDL-Cholesterins (mg/dL) bei Kindern und Jugendlichen mit MFD/FH (Nachbeobachtungszeitraum: 12 Wochen) 200

Tabelle 86: Evidenzprofil für den Vergleich Probiotika mit Placebo zur Veränderung des Gesamtcholesterins (mg/dL) bei Kindern und Jugendlichen mit MFD/FH (Nachbeobachtungszeitraum: 12 Wochen) 201

Tabelle 87: Evidenzprofil für den Vergleich Probiotika mit Placebo zur Veränderung des HDL-Cholesterins (mg/dL) bei Kindern und Jugendlichen mit MFD/FH (Nachbeobachtungszeitraum: 12 Wochen) 202

Tabelle 88: Evidenzprofil für den Vergleich Probiotika mit Placebo zur Veränderung der Triglyceride (mg/dL) bei Kindern und Jugendlichen mit MFD/FH (Nachbeobachtungszeitraum: 12 Wochen) 203

Tabelle 89: Evidenzprofil für den Vergleich Probiotika mit Placebo hinsichtlich aller Nebenwirkungen einschließlich gemeldeter unerwünschter Ereignisse und Schäden bei Kindern und Jugendlichen mit MFD/FH (Nachbeobachtungszeitraum: 12 Wochen) 204

Tabelle 90: Übersicht der ausgeschlossenen Publikationen 206

Tabelle 91: Charakteristika der eingeschlossenen Studien für die Kontextfrage 2 und 3 214

Tabelle 92: Charakteristika der eingeschlossenen Studien für die Kontextfrage 4 227

Tabelle 93: Charakteristika der eingeschlossenen Studien für die Kontextfrage 5 232

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: PICO-Frage 1 - Flussdiagramm zur Identifizierung und Auswahl von Leitlinien (aus Patro-Golab et al. (7) übernommen).....27

Abbildung 2: PICO-Frage 2 - Flussdiagramm zur Identifizierung und Auswahl von systematischen Übersichten 72

Abbildung 3: PICO-Frage 3 - Flussdiagramm zur Identifizierung und Auswahl von systematischen Übersichten 109

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Erläuterung
AGREE II	Appraisal of Guidelines for Research & Evaluation II
AMSTAR 2	A Measurement Tool to Assess Systematic Reviews 2
ALT	Alanin-Aminotransferase
AST	Aspartat-Aminotransferase
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften
BCRP	Breast Cancer Resistance Protein
BiFH	Biallelische familiäre Hypercholesterinämie
BMI	Body mass index
CAD	Coronary artery disease
CK	Kreatin-Kinase
CRP	C-reaktives protein
CVD	Cardiovascular disease
DEGAM	Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin
DGKJ	Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin e.V.
DGSP	Deutsche Gesellschaft für Sportmedizin und Prävention
DHA	Docosahexaensäure
EAS	European Atherosclerosis Society
FCS	Familiäres Chylomikronämie-Syndrom
FH	Familiäre Hypercholesterinämie
FCHL	Familiär kombinierte Hyperlipidämie
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GOT	Glutamat-Oxalacetat-Transaminase
GPT	Glutamat-Pyruvat-Transaminase
GRADE	Grading of Recommendations Assessment, Development, and Evaluation
HDL-C	High-Density-Lipoprotein
HeFH	Heterozygote familiäre Hypercholesterinämie
HoFH	Homozygote familiäre Hypercholesterinämie
IMT	Intima-Media-Dicke
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KI	Konfidenzintervall
LDL-C	Low-Density Lipoprotein Cholesterin
Lp(a)	Lipoprotein(a)
MCS	Multifaktorielle Chylomikronämie
MFD	Multifaktorielle Dyslipidämie
NICE	National Institute of Clinical Excellence
Non-HDL-C	Non-High Density Lipoprotein Cholesterin
OATP	Organic Anion Transporting Polypeptide

Abkürzung	Erläuterung
PCSK9	Proprotein-Konvertase Subtilisin Kexin Typ 9
P-gp	permeability glycoprotein
PICO	Patient, Intervention, Comparison, Outcome
RCT	Randomized Controlled Trial
SÜ	Systematische Übersichtsarbeit
TC	Total Cholesterin
USPSTF	United States Preventive Services Task Force

1. PICO-Frage 1 – Was sind die aktuellen Leitlinien für Screening, Diagnose und Behandlung von Lipidstoffwechselstörungen im Kindes- und Jugendalter?

1.1. Fragestellung und Zielsetzung

Die Fragestellung lautet ***„Was sind die aktuellen Leitlinien für Screening, Diagnose und Behandlung von Lipidstoffwechselstörungen im Kindes- und Jugendalter?“***

Das Ziel der vorliegenden systematischen Übersichtsarbeit (SÜ) ist die Zusammenfassung und Bewertung der aktuellen Leitlinien für Screening, Diagnose und Behandlung von Lipidstoffwechselstörungen im Kindes- und Jugendalter.

1.2. Methodik

Das Protokoll dieser Überprüfung wurde im PROSPERO unter der Registernummer CRD42023486150 registriert. Für die Durchführung dieser SÜ wurden die methodischen Prinzipien der Cochrane Collaboration zugrunde gelegt (1). Zusätzlich wurde der veröffentlichte methodische Leitfaden herangezogen, der speziell für SÜ von klinischen Leitlinien von Johnston et al. entwickelt wurde (2).

1.2.1. Einschlusskriterien

Nach Johnston et al. (2) wurde das PICAR-Schema wie folgt definiert (P – Population, Indikation und Erkrankung; I – Intervention; C – Vergleich; A – Eigenschaften der Leitlinien; R – Charakteristika der Empfehlungen).

1. Population

Fettstoffwechselstörung im Kindes- und Jugendalter

- Für die Empfehlungen zum Screening und zur Diagnose: Kinder und Jugendliche im Alter von 0 bis 18 Jahren aus der Allgemeinbevölkerung.
- Für die Empfehlungen zur Behandlung: Kinder und Jugendliche im Alter von 0 bis 18 Jahren mit primärer, einschließlich familiärer Hyperlipidämie (FH), und multifaktorieller Dyslipidämie*

*) „Multifaktorielle Dyslipidämie bezieht sich auf Dyslipidämien mit abnormen Lipidwerten, die nicht auf eine FH zurückzuführen sind. Multifaktorielle Dyslipidämie bei Kindern und Jugendlichen kann in Zusammenhang stehen mit Umweltfaktoren, wie übermäßigem Konsum von gesättigten Fetten, kohlenhydratreiche Ernährung, die hauptsächlich einfache Zucker enthält, sowie einem sitzenden Lebensstil, mit oder ohne genetische Zusammenhänge.“ (3)

2. Intervention

Leitlinien wurden berücksichtigt, wenn sie sich primär auf folgende Maßnahmen bezogen: (i) Strategien zur Identifikation von Fettstoffwechselstörungen, einschließlich generellem,

selektivem oder Kaskadenscreening, (ii) Anwendung diagnostischer Kriterien für pädiatrische Dyslipidämien, (iii) nicht-medikamentöse oder medikamentöse Behandlungsmaßnahmen.

3. Vergleich

Eingeschlossen wurden alle relevanten Vergleichsgruppen, z. B. kein Screening, unterschiedliche Screening-Strategien, verschiedene Diagnosekriterien, keine Behandlung, keine medikamentöse Behandlung oder unterschiedliche medikamentöse Therapieansätze.

4. Eigenschaften der geeigneten Leitlinien

Eingeschlossen wurden Leitlinien, bei denen die Autoren behaupteten, sie hätten systematische Literaturrecherchen durchgeführt/systematische Methoden zur Evidenzbewertung verwendet und/oder solche Methoden wurden gemeldet. Berücksichtigt wurden (i) Leitlinien mit nationalem oder internationalem Geltungsbereich aus Ländern mit sehr hohem Human Development Index (HDI), (ii) klinisch anwendbare Leitlinien, die sich an Gesundheitsfachpersonal richten, (iii) weitere Dokumenttypen (z. B. Empfehlungserklärungen, klinische Konsens-Erklärungen), wenn die Autoren angaben, dass die Empfehlungen auf systematischen Literaturzusammenfassungen basierten. Nicht eingeschlossen wurden Stellungnahmen, die ausschließlich Expertenmeinungen und keine systematische Evidenzgrundlage aufweisen. Ebenfalls ausgeschlossen wurden Leitlinien mit unklarer methodischer Herangehensweise sowie post-hoc solche, die primär auf der Grundlage anderer Leitlinien und nicht auf der Basis eigener SÜ von Primärstudien oder anderen SÜ erstellt wurden.

5. Charakteristika der Empfehlungen

In der Leitlinie muss mindestens eine Empfehlung zum Screening, Diagnose oder Management/Behandlung von Dyslipidämie enthalten sein.

6. Publikationssprache

Deutsch und Englisch

7. Zeitraum

Die Literaturrecherche wurde für den Zeitraum vom 01.01.2018 bis 15.11.2023 durchgeführt und gefolgt von einer laufenden Literaturüberwachung bis zur finalen Aktualisierung am 31.01.2025.

8. Literaturüberwachung

bis 31.01.2025

1.2.2. Informationsbeschaffung

Zur Identifikation relevanter Leitlinien wurden die bibliografischen Datenbanken MEDLINE (Ovid), EMBASE (Ovid) recherchiert. Eingeschlossen wurden Publikationen in englischer oder deutscher Sprache aus dem Zeitraum vom 01.01.2018 bis zum 15.11.2023. Die initiale

Recherche wurde am 15.11.2023 durchgeführt, gefolgt von einer laufenden Literaturüberwachung bis zur finalen Aktualisierung am 31.01.2025.

Die Suchstrategie umfasste Begriffe zu Fettstoffwechselstörungen, zur pädiatrischen Zielpopulation sowie zur Leitlinie. Die Literaturrecherche basiert sowohl auf standardisierten Schlüsselwörtern (d. h. MeSH- und Emtree-Begriffe) als auch Freitextbegriffe. Zudem wurden validierte Filter für pädiatrische Population nach Leclercq et al. (4) vorgenommen. Zur Identifizierung relevanter Leitlinien wurden validierte Filter für Leitlinien der CADTH Search Filters Database 2023 (https://searchfilters.cadth.ca/link/26) angewendet. Die Suchbegriffe für Dyslipidämie bzw. Fettstoffwechselstörung wurden aus der SÜ von Giurgius-Blake et al. (5) adaptiert.

Ergänzend dazu wurden ausgewählte Leitliniendatenbanken und Register sowie einschlägige Webseiten staatlicher und fachlicher Institutionen, Fachgesellschaften und Organisationen mit Bezug auf pädiatrische Dyslipidämien systematisch gesucht. Zusätzlich wurden Google Scholar™ genutzt und fachliche Expertinnen und Experten konsultiert, um unveröffentlichte oder schwer auffindbare Leitlinien zu identifizieren.

1.2.3. Informationsauswahl, -extraktion und -synthese

Zwei unabhängige Reviewer sichten Titel und Abstracts sowie anschließend Volltexte und zugehörige Materialien potenziell relevanter Leitlinien gemäß Ein- und Ausschlusskriterien. Bei Uneinigkeit erfolgt eine Diskussion und Konsultierung mit einem dritten Reviewer. Die Datenextraktion wurde ebenfalls durch zwei Reviewer unabhängig durchgeführt und bei Uneinigkeiten von einem dritten Reviewer konsultiert. Grundlage ist ein standardisierter Extraktionsbogen mit Angaben zu Leitliniendetails, Zielsetzung, Geltungsbereich, relevante Angaben zur methodischen Bewertung nach AGREE-II (Appraisal of Guidelines for Research and Evaluation II) (6), Empfehlungen sowie Evidenzgrundlage und Empfehlungsstärke.

Zur Sichtung, Auswahl und Extraktion wird die Plattform „Clinical Guideline Services“ genutzt (https://www.guideline-service.de/).

Allgemeine Merkmale der eingeschlossenen Leitlinien sowie die enthaltenen Empfehlungen wurden tabellarisch dargestellt und narrativ zusammengefasst. Die SÜ von klinischen Leitlinien wurde durch Datenextraktion und Zusammenfassung von Empfehlungen folgende Fragen berücksichtigt, sofern sie in den klinischen Leitlinien verfügbar sind:

1. **Zur Unterstützung der Entwicklung von Screening-Algorithmen:**
   - Welche Effektivität haben verschiedene Strategien (oder deren Kombinationen) zur systematischen Verbesserung der Identifikation von Kindern mit familiärer Hypercholesterinämie im Vergleich zu zufälligen und nicht systematischen Strategien?
2. **Zur Unterstützung der Entwicklung von diagnostischen Algorithmen**
   - Welche Grenzwerte können sinnvollerweise zur Diagnose von Lipidstoffwechselstörungen/ Dyslipidämie/ abnormale Lipid-, Lipoproteinerhöhungen bei Kindern und Jugendlichen verwendet werden?

- Was sind die Diagnosekriterien für familiäre Hypercholesterinämie bei Kindern und Jugendlichen?
- Wie hoch ist die diagnostische Genauigkeit für Serumlipids (z. B. Gesamtcholesterin, LDL-Cholesterin, HDL-Cholesterin, Triglyceride oder Non-HDL-Cholesterin) oder der klinischen Kriterien zur Diagnose einer familiären Hypercholesterinämie im Vergleich zu einer familiären Hypercholesterinämie, die durch eine genetische Untersuchung oder anderen etablierten diagnostischen Kriterien für familiäre Hypercholesterinämie festgestellt wurde?

3. **Zur Unterstützung der Entwicklung von Therapiealgorithmen**
   - Welche Kriterien (z. B. Lipidwerte, klinische Kriterien) können sinnvollerweise als Grundlage dienen, um den Beginn einer medikamentösen Therapie bei Kindern und Jugendlichen mit familiärer Hypercholesterinämie und multifaktoriellen Fettstoffwechselsstörungen zu empfehlen?
   - Was sind angemessene Zielwerte (LDL-C Zielwerte) bei Kindern und Jugendlichen mit familiärer Hypercholesterinämie und multifaktoriellen Lipidstoffwechselstörungen?
4. **Lp(a)**
   - Was sind die klinischen Komplikationen eines erhöhten Lp(a)-Serumspiegels?
   - Führt die Bestimmung von Serumlipoprotein (a) zu einer Verbesserung der Risikostratifizierung, Diagnose und Behandlung von Dyslipidämie?

1.2.4. Informationsbewertung

Die methodische Qualität der Leitlinien wurde anhand des AGREE II-Instruments (6) bewertet. AGREE II besteht aus 23 Items, die auf 6 Domänen verteilt sind, und zwei allgemeinen Items zur Bewertung der gesamten Leitlinie. Jede Domäne deckt eine unabhängige Dimension der Leitlinienqualität ab (6) (Quelle: http://www.agreetrust.org/)

- Domäne 1: Geltungsbereich und Zweck bezieht sich auf das Gesamtziel einer Leitlinie, die in der Leitlinie behandelten, gesundheitsrelevanten Fragen und die Zielpopulation der Leitlinie.
- Domäne 2: Beteiligung von Interessengruppen fragt, inwieweit alle relevanten Berufsgruppen an der Erstellung der Leitlinie beteiligt waren und diese die Ansichten der Anwenderzielgruppe repräsentieren.
- Domäne 3: Genauigkeit der Leitlinienentwicklung bezieht sich auf das Verfahren, mit dem die Evidenz gesucht und zusammengefasst wurde, sowie auf die Methoden zur Formulierung und zur Aktualisierung der Empfehlungen.
- Domäne 4: Klarheit der Gestaltung befasst sich mit der Sprache, der Struktur und dem Format der Leitlinie.
- Domäne 5: Anwendbarkeit betrifft mögliche förderliche und hinderliche Faktoren für die Anwendung der Leitlinie, Strategien zur Förderung der Leitlinienanwendung und Auswirkungen der Anwendung der Leitlinie auf den Ressourcenverbrauch.

- Domäne 6: Redaktionelle Unabhängigkeit befasst sich mit dem Einfluss möglicher Interessenkonflikte auf die Formulierung der Empfehlungen.

Die Gesamtbewertung beinhaltet die Beurteilung der Gesamtqualität der Leitlinie und ob sie für die Anwendung in der Praxis empfohlen werden kann.

Die Bewertung der identifizierten Leitlinien und Leitliniendokumente erfolgte unabhängig durch drei Reviewer über die offizielle Plattform AGREE Research Trust (http://www.agreetrust.org/). Bei Abweichungen der Bewertungen erfolgte die Diskussion aller Reviewer.

1.3. Ergebnisse

Die Ergebnisse dieser Überprüfung wurden in Patro-Golab et al. (7) detailliert beschrieben. Die **Abbildung 1** zeigt das Ergebnis der systematischen Literaturrecherche in den bibliografischen Datenbanken einschließlich MEDLINE (Ovid), EMBASE (Ovid), Trip database, Leitlinienregister, Google Scholar und Webseite der Fachgesellschaften sowie der Studienselektion. Die Literaturrecherche wurde für den Zeitraum vom 01.01.2018 bis 15.11.2023 durchgeführt und gefolgt von einer laufenden Literaturüberwachung bis zur finalen Aktualisierung am 31.01.2025. Die vollständige Suchstrategie ist in (**Anhang A**) dargestellt.

Von insgesamt 1065 identifizierten Treffern wurden 31 Dokumente für die Volltextselektion eingeschlossen (**Abbildung 1**). Davon wurden 25 Dokumente ausgeschlossen, da sie die definierten Einschlusskriterien nicht erfüllten (**Tabelle 1**). Die Referenzen, die aus Volltextselektion in dieser Überprüfung eingeschlossen wurden, befinden sich in der Liste (**Anhang B**).

Tabelle 1: PICO-Frage 1 - Übersicht der ausgeschlossenen Dokumente (aus Patro-Golab et al. (7) übernommen)

Ausschlussgründen	Referenzen
Unklare Methodik / keine (systematisch) evidenzbasierte Leitlinie (n=11)	(8-18)
Leitlinien nicht primär zu Fettstoffwechselstörungen (n=5)	(15, 19-22)
Keine klinischen Leitlinien (n=3)	(8, 23, 24)
Doppeltes Dokument oder Synopsis/Adaption eingeschlossener Leitlinien (n=5)	(25-29)
Übersetzung der Originalleitlinie, Sprache nicht Englisch/Deutsch (n=2)	(30, 31)
Leitlinien primär auf anderen Leitlinien basierend (n=1)	(32)

Von insgesamt 1065 identifizierten Treffer wurden 6 nationale Leitlinien (3, 33-37) eingeschlossen. Die Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Leitlinien sind in der **Tabelle 3** aufgeführt (aus Patro-Golab et al übernommen). Die eingeschlossenen Leitlinien stammen aus Australien (n=1), Kanada (n=1), Japan (n=1), dem Vereinigten Königreich (n=1) und den USA (n=2) und befassen sich überwiegend mit der FH. Diese unterschieden sich

hinsichtlich ihrer Themenkomplexe, Evidenzgrundlage und angewandten Klassifikationssystemen zur Einordnung der Vertrauenswürdigkeit der Evidenz (Evidenzqualität) und Empfehlungsstärken. Drei von sechs der Leitlinien (3, 35-37) erreichten eine hohe methodische Qualität (> 70 %) im Bereich der Genauigkeit der Leitlinien-Entwicklung (Rigor of development) gemäß AGREE-II (6) (**Tabelle 2**).

Tabelle 2: AGREE II-Bewertung der eingeschlossenen Leitlinien (aus Patro-Golab et al. (7) übernommen)

Leitlinien (Referenz)	AGREE II-Bewertung pro Domäne und Gesamtbewertung						
	Ziel und Zweck	Beteiligung der Interessen-gruppen	Methodische Genauigkeit	Präsentations klarheit	Anwendbar-keit	Unabhängigkeit redaktioneller Entscheidungen	Gesamt-bewertung
USPSTF, 2023 (3)	100%	87%	99%	100%	100%	100%	100%
NICE, 2019 (38)	100%	100%	90%	93%	94%	67%	100%
ACC/AHA Task Force on Clinical Practice Guidelines, 2019 (36)	96%	91%	89%	98%	94%	100%	89%
Canadian Cardiovascular Society, 2018 (35)	81%	76%	48%	98%	60%	69%	72%
The Japan Pediatric Society & the Japan Atherosclerosis Society, 2023 (34)	89%	26%	17%	85%	59%	50%	56%
Australian Atherosclerosis Society, 2021 (33)	76%	67%	33%	93%	42%	67%	67%
Median (Q1-Q3)	93% (83%-99%)	82% (69%-90%)	69% (37%-90%)	96% (93%-98%)	77% (59%-94%)	68% (67%-92%)	81% (68%-97%)

Abkürzungen: ACC, American College of Cardiology; AHA, American Heart Association; NICE, the National Institute for Health and Care Excellence; USPSTF, US Preventive Services Task Force

Die Empfehlungen der eingeschlossenen Leitlinien zur Früherkennung, Diagnostik und/oder Behandlung von Fettstoffwechselstörungen bei Kindern und Jugendlichen wurden in der **Tabelle 4** präsentiert (7). Insgesamt variierten die Empfehlungen zum universellen Screening auf Dyslipidämien im Kindesalter zwischen den Leitlinien: eine Leitlinie bewertete die Evidenz als unzureichend (n=1) (3), zwei sprachen schwache (n=2) (35, 36), eine moderate Empfehlung (n=1) (33) aus. Eine weitere Leitlinie verzichtete aufgrund einer negativen Empfehlung des nationalen Screeningkomitees auf eine Stellungnahme (3).

Beim Kaskadenscreening empfehlen drei ausschließlich auf FH fokussierte Leitlinien für Erwachsene eine Untersuchung mindestens erst-gradiger Verwandter von Personen mit FH-Diagnose (starke Empfehlung) mittels DNA-Testung (39), Lipidtestung (35) oder beides je nach der Verfügbarkeit (33). Zwei Leitlinien schlagen zusätzlich ein reverses Kaskadenscreening bei Familienmitgliedern von Kindern und Jugendlichen mit moderaten oder schweren Fettstoffwechselstörungen oder FH-Diagnose (36) vor, kombiniert mit universellem Screening (starke Empfehlung mit moderater Evidenzqualität) (33).

Beim selektiven Screening empfiehlt eine Leitlinie zu allgemeinen Dyslipidämien, ein Lipidprofilen bei Kindern (ab dem 2. Lebensjahr) mit familiärer Vorgeschichte für frühe kardiovaskuläre Erkrankungen oder ausgeprägte Hypercholesterinämie sowie bei Adipositas oder anderen metabolischen Risikofaktoren zu bestimmen (moderate Empfehlung) (36). Andere Leitlinien empfehlen selektives Screening ausschließlich für Erwachsene (33, 39).

Zur Diagnose von FH wurden phänotypische und/oder genotypische Strategien vorgeschlagen. Alle Organisationen empfehlen Statine als medikamentöse Therapie der ersten Wahl bei Kindern mit FH (starke Empfehlung). Lebensstilinterventionen (z. B. Ernährung, Bewegung) wurden mehrheitlich stark empfohlen, sowohl als ergänzende Maßnahme bei FH als auch als primäre Therapie bei Kindern und Jugendlichen mit Dyslipidämie und Übergewicht (**Tabelle 4**).

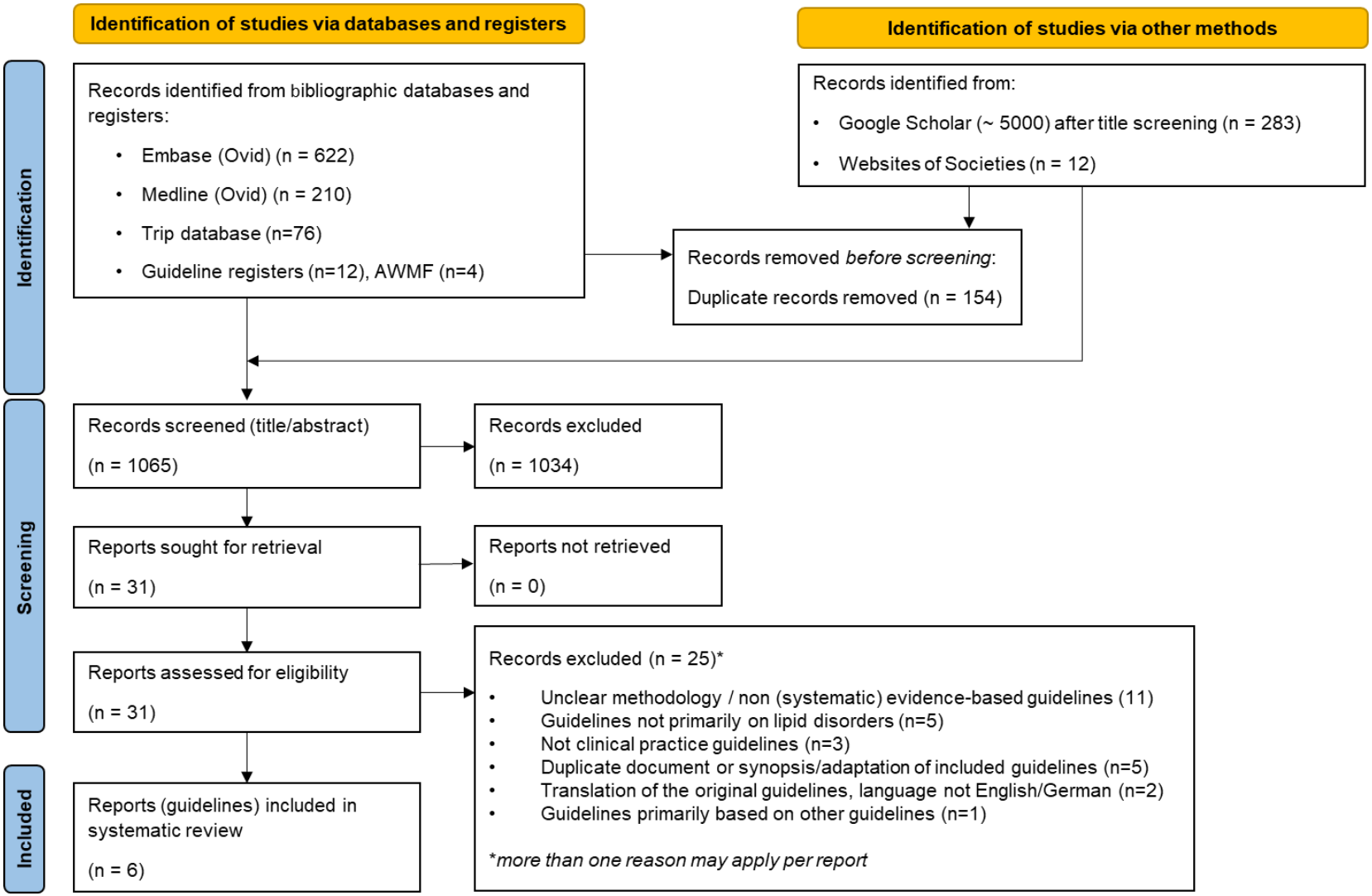


Abbildung 1: PICO-Frage 1 - Flussdiagramm zur Identifizierung und Auswahl von Leitlinien (aus Patro-Golab et al. (7) übernommen)

*) Einige Leitlinien wurden aus mehr als einem Grund ausgeschlossen. Source: Page MJ, et al. BMJ 2021;372:n71. doi: 10.1136/bmj.n71.

Tabelle 3: Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Leitlinien zur Früherkennung, Diagnostik und/oder Behandlung von Fettstoffwechselstörungen bei Kindern und Jugendlichen (aus Patro-Golab et al. (7) übernommen)

Guideline's title/reference	Organization acting as a guideline developer	Country; Year of publication	Guidelines' aim	Key questions addressed	Target population	Condition addressed	Intervention of interest	Guideline end-users	Comments
Screening for Lipid Disorders in Children and Adolescents US Preventive Services Task Force Recommendation Statement (3)	US Preventive Services Task Force	USA, 2023	To make recommendations about the effectiveness (and safety) of screening for lipid disorders in asymptomatic children and adolescents in order to prevent premature cardiovascular events or death in adulthood	Key questions - Does screening for FH or multifactorial dyslipidaemia in asymptomatic children and adolescents delay or reduce the incidence of health outcomes (eg, CVD events or mortality) or improve intermediate outcomes (eg, serum lipid levels and atherosclerotic markers) in children, adolescents, or adults? - What is the diagnostic yield of serum lipid screening for FH or multifactorial dyslipidaemia in children and adolescents? - What are the harms of screening for FH or multifactorial dyslipidaemia in children and adolescents? - Does treatment of FH or multifactorial dyslipidaemia with behavioural interventions, lipid-lowering medications, or both in children and adolescents delay or reduce the incidence of health outcomes (eg, CVD events or mortality) or improve intermediate outcomes (eg, serum lipid levels and atherosclerotic markers) in children, adults, or both? - What are the harms of treatment of FH or multifactorial	Children and adolescents (20 y or younger) who do not have signs or symptoms of a lipid disorder	FH and multifactorial dyslipidaemia (defined as a condition of elevated lipid levels primarily associated with environmental factors such as excessive intake of saturated fat, sedentary lifestyle, and obesity; polygenic variants with small additive effects may also contribute to the condition)	Screening	Clinicians	Dyslipidaemia due to HoFH or secondary causes (such as diabetes, nephrotic syndrome, or hypothyroidism), and targeted screening based on family history of premature cardiovascular events NOT addressed

Guideline's title/reference	Organization acting as a guideline developer	Country; Year of publication	Guidelines' aim	Key questions addressed	Target population	Condition addressed	Intervention of interest	Guideline end-users	Comments
				dyslipidaemia in children and adolescents? Contextual questions: - What is the association between childhood and adolescent intermediate outcomes and adult health outcomes (adult CVD events, mortality)? - What is the optimal timing of statin treatment initiation in FH?					
Familial hypercholesterolaemia: identification and management. Clinical guideline NICE 2019 (39)	The National Institute for Health and Care Excellence, NICE	UK, Published: 27 August 2008; Last updated: 4 October 2019	The guideline covers identifying and managing FH. It aims to help identify people at increased risk of coronary heart disease as a result of having FH.	The guideline includes recommendations on: diagnosis, identifying people with FH using cascade testing, drug treatment, lifestyle interventions and specialist treatment, information and support on contraception for women with FH and for pregnant women with FH, review and referral for evaluation of coronary heart disease; Guideline Update Questions: 1. What is the clinical- and cost-effectiveness of using the following strategies for identifying people with FH through? - Primary care electronic databases to identify people with a. history of early MI (<60 y) and hypercholesterolemia b. family history of ischemic heart disease and hypercholesterolemia or; - Secondary care electronic databases a. within cardiac care facilities or cardiac investigation units to identify	Adults and children with HeFH and HoFH. Children (persons < 10 y), young people (from 10 y up to the age of 15 y), and adults (≥16 y) at risk of FH (e.g. with abnormal lipid profile, or with a personal or family history of premature CHD, or with a DNA mutation diagnostic of FH identified in a family), or with FH	FH	Case finding (children): Direct and indirect cascade testing; Reverse cascade testing; Diagnostic test accuracy; In children, the following at any dose: •Atorvastatin •Rosuvastatin •Pravastatin	Healthcare professionals; Commissioners and providers; Children, young people and adults, and their families and carers	Universal screening for FH in children assessed and **NOT recommended** by the UK National Screening Committee 2016; Thus, both universal screening and reverse cascade testing (that relies on universal screening for FH in children) **excluded**

Guideline's title/reference	Organization acting as a guideline developer	Country; Year of publication	Guidelines' aim	Key questions addressed	Target population	Condition addressed	Intervention of interest	Guideline end-users	Comments
				people with history of early MI (<60 y) and hypercholesterolemia or b. within pathology departments to identify people through pathology databases with history of early MI (<60 y) and hypercholesterolemia - Direct and Indirect cascade testing (including reverse cascade testing)? 2. In adults with suspected FH, what is the clinical and cost effectiveness of different scoring criteria to diagnose FH? 3. What is the clinical and cost effectiveness in improving outcomes in individuals with FH of the following monotherapy: Statins versus placebo?					
2018 AHA/ACC/AACVPR/ AAPA/ABC/ACPM/A DA/ AGS/APhA/ASPC/NL A/PCNA Guideline on the Management of Blood Cholesterol A Report of the American College of Cardiology/America n Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines (36)	American College of Cardiology/A merican Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines	USA, 2019	To address the practical management of patients with high blood cholesterol and related disorders.	In adults ≥20 y of age with clinical atherosclerotic disease (eg, CHD, peripheral artery disease, or CVD) or at high-risk of ASCVD, what are the magnitude of benefit (absolute reduction; NNT) in individual endpoints and composite ischemic events (eg, fatal cardiovascular event, nonfatal MI, nonfatal stroke, unstable angina) and magnitude of harm (absolute increase; NNH) in terms of adverse events (eg, cancer, rhabdomyolysis, DM) derived from LDL-C lowering in large RCTs (>1000 participants and originally designed to last >12 months) with statin therapy plus a second lipid-modifying agent compared with statin alone?	Primary focus on patients with or at risk of developing CVD/specifical ly patients with high blood cholesterol and related disorders; Adults (including specific subgroups) and children addressed	Lipid disorders (any, including FH)	Main focus on management of lipid disorders; primary prevention and screening for FH also addressed	Clinicians	

Guideline's title/reference	Organization acting as a guideline developer	Country; Year of publication	Guidelines' aim	Key questions addressed	Target population	Condition addressed	Intervention of interest	Guideline end-users	Comments
Society Position Statement; Canadian Cardiovascular Society Position Statement on Familial Hypercholesterolemia: Update 2018 (35)	Canadian Cardiovascular Society	Canada, 2018	To provide a reasonable and practical approach to care for specialists and allied health professionals obliged with the duty of bestowing optimal care to patients and families	Health questions covered by the guideline not specified; however major components of the guidance provided: - How do you define FH (including screening)? - Genes + genetic testing - ASCVD risk in FH (incl. Risk engine and Molecular diagnosis/imaging) - Treatment options - Specific TRT – specific populations with FH: pregnancy, with diabetes, HoFH - Paediatric aspects; including screening and diagnosis, and management - Registry, cascade screening; Knowledge translation	Adults and children (general population/with FH)	FH	Screening, diagnosis, management	Clinicians	
Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Pediatric Familial Hypercholesterolemia 2022 (34)	The Japan Pediatric Society and the Japan Atherosclerosis Society	Japan, 2023	To prevent possible future atherosclerosis by diagnosing FH at an early stage and applying therapeutic intervention	Background questions: - What is the prevalence of FH in Japan? - What are the prognosis and main complications of patients with FH? Foreground questions: - Can statins be recommended as the first choice in drug therapy for HeFH? - Is lipoprotein apheresis therapy recommended for HoFH and severe HeFH with drug resistance? - Is it recommended to start treatment early in paediatric patients with FH?	Paediatric population (under 15 y of age)	FH	Screening, diagnosis, management	Clinicians/ Healthcare professionals ('guideline for medical practice')	

Guideline's title/reference	Organization acting as a guideline developer	Country; Year of publication	Guidelines' aim	Key questions addressed	Target population	Condition addressed	Intervention of interest	Guideline end-users	Comments
Integrated Guidance for Enhancing the Care of Familial Hypercholesterolaemia in Australia (33)	FH Australasia Network (Australian Atherosclerosis Society)	Australia, 2021	To address the unmet need of patients affected by FH, by providing an updated guidance, presented as a series of systematically collated recommendations, on the care of patients and families with FH	Health questions covered by the guideline not specifically described; however major components of the guidance provided: - Phenotypic detection of index cases: screening and testing strategies - Diagnosis and assessment in adults and children/adolescents - Genetic testing - Cascade testing and risk notification - Management in adults and children/adolescents - Lipoprotein apheresis and related treatment - Organisation and development of care	Adults and children from general population and with/at risk of FH	FH	Screening, diagnosis, management	Clinicians/ healthcare providers, policy makers (organisation and development of health care services)	

Abbreviation: Atherosclerotic cardiovascular disease ASCVD; Cardiovascular, CV; Familial hypercholesterolemia, FH; Homo/ Heterozygous FH, HoFH/HeFH; Not available, NA; Coronary heart disease CHD, myocardial infarction, MI, diabetes mellitus, DM; number needed to treat, NNT; number needed to harm, NNH; low-density lipoprotein cholesterol, LDL-C, RCT, years, y

Tabelle 4: Empfehlungen aktueller Leitlinien zur Früherkennung, Diagnostik und/oder Behandlung von Fettstoffwechselstörungen bei Kindern und Jugendlichen (aus Patro-Golab et al. (7) übernommen)

ID/ reference	Type of studies included in a systematic evidence summary; Timeframe of the search and data sources	Description of recommendation (certainty of evidence) categorization	Specific recommendations provided on screening, diagnosis and management of lipid disorders	Strength of recommendation/ certainty of evidence
Screening for Lipid Disorders in Children and Adolescents US Preventive Services Task Force Recommendation Statement (3)	STUDY DESIGNS: *Screening Benefits*: RCTs, CCTs *Screening and Treatment Harms*: RCTs, CCTs, cohort studies, observational studies *Diagnostic yield*: Recent large cohorts *Treatment Benefits*: RCTs All studies in the prior reviews evaluated (2016 guidelines); MEDLINE and the Cochrane Central Register of Controlled Trials through May 16, 2022; literature surveillance through March 24, 2023.	The aggregate **strength of evidence** assessed for each key question using the approach by AHRQ EPCs, based on the number, quality, and size of studies and the consistency and precision of results. **Strength of evidence grades and definitions**: **High**- we are very confident that the estimate of effect lies close to the true effect for this outcome. The body of evidence has few or no deficiencies. We believe that the findings are stable, i.e., another study would not change the conclusions. **Moderate** - we are moderately confident that the estimate of effect lies close to the true effect for this outcome. The body of evidence has some deficiencies. We believe that the findings are likely to be stable, but some doubt remains. **Low** - we have limited confidence that the estimate of effect lies close to the true effect for this outcome. The body of evidence has major or numerous deficiencies (or both). We believe that additional evidence is needed before concluding either that the findings are stable or that the estimate of effect is close to the true effect. **Insufficient** - We have no evidence, we are unable to estimate an effect, or we have no confidence in the estimate of	**POPULATION SCREENING** • The USPSTF concludes that the current evidence is insufficient to assess the balance of benefits and harms of screening for lipid disorders in children and adolescents 20 y or younger	Grade: I statement/ Evidence insufficient

ID/ reference	Type of studies included in a systematic evidence summary; Timeframe of the search and data sources	Description of recommendation (certainty of evidence) categorization	Specific recommendations provided on screening, diagnosis and management of lipid disorders	Strength of recommendation/ certainty of evidence
		effect for this outcome. No evidence is available, or the body of evidence has unacceptable deficiencies, precluding reaching a conclusion. **USPSTF Grades –strength of recommendations** **Grade A:** The USPSTF recommends the service. There is high certainty that the net benefit is substantial. *Suggestions for Practice*: Offer or provide this service. **Grade B**: The USPSTF recommends the service. There is high certainty that the net benefit is moderate, or there is moderate certainty that the net benefit is moderate to substantial. *Suggestions for Practice*: Offer or provide this service. **Grade C**: The USPSTF recommends selectively offering or providing this service to individual patients based on professional judgment and patient preferences. There is at least moderate certainty that the net benefit is small. *Suggestions for Practice*: Offer or provide this service for selected patients depending on individual circumstances. **Grade D**: The USPSTF recommends against the service. There is moderate or high certainty that the service has no net benefit or that the harms outweigh the benefits. *Suggestions for Practice*: Discourage the use of this service. **I statement**: The USPSTF concludes that the current evidence is insufficient to assess the balance of benefits and harms		

ID/ reference	Type of studies included in a systematic evidence summary; Timeframe of the search and data sources	Description of recommendation (certainty of evidence) categorization	Specific recommendations provided on screening, diagnosis and management of lipid disorders	Strength of recommendation/ certainty of evidence
		of the service. Evidence is lacking, of poor quality, or conflicting, and the balance of benefits and harms cannot be determined. Recommendation Statement. If the service is offered, patients should understand the uncertainty about the balance of benefits and harms		
Clinical guideline NICE 2019 (39)	STUDY DESIGNS: *Case finding*: For the outcomes of sensitivity and specificity: only those study types that can provide data amenable to use in a 2 x 2 table (case reports and qualitative studies excluded). For all other outcomes, any study design with n=>10 to be included. Case reports and qualitative studies excluded Sources: Clinical searches -Medline, Medline in Process, Embase, Cochrane CDSR, CENTRAL, DARE (legacy records), HTA and PubMed. Economic searches - Medline, Medline in Process, Embase, PubMed, NHS EED (legacy records) and HTA, with economic evaluations and quality of life filters applied.	GRADE approach for certainty of evidence assessment (four levels of evidence: very low, low, moderate, and high certainty of evidence); In the context of NICE guidelines, it can be interpreted as follows: **High** – further research is very unlikely to change our recommendation. **Moderate** – further research may have an important impact on our confidence in the estimate of effect and may change the strength of our recommendation. **Low** – further research is likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and is likely to change the recommendation. **Very low** – any estimate of effect is very uncertain and further research will probably change the recommendation. **Strength of recommendations**: NICE reflects the strength of the recommendation in the wording. NICE uses 'offer' (or words such as 'measure', 'advise', or 'refer') to reflect a strong recommendation, usually where there is clear evidence of benefit. NICE uses 'consider' to reflect a recommendation	**CASE FINDING & DIAGNOSIS** • Suspect FH as a possible diagnosis in adults with: a total cholesterol level greater than 7.5 mmol/l **or** a personal or family history of premature coronary heart disease (an event before 60 y in an index individual or first-degree relative). • Systematically search primary care records for people: younger than 30 y, with a total cholesterol concentration greater than 7.5 mmol/l **and** 30 y or older, with a total cholesterol concentration greater than 9.0 mmol/l as these are the people who are at highest risk of FH. • For people with a personal or family history of premature coronary heart disease (an event before 60 y in an index individual or first-degree relative), but whose total cholesterol is unknown, offer to measure their total cholesterol. • Healthcare professionals should exclude secondary causes of hypercholesterolaemia before a diagnosis of FH is considered. • Use the Simon Broome criteria (see appendix F of the full guideline) or Dutch Lipid Clinic Network (DLCN) criteria to make a clinical diagnosis of FH in primary care settings. This should be done by a healthcare professional competent in using the criteria. • Refer the person to an FH specialist service for DNA testing if they meet the Simon Broome criteria for possible or definite FH, or they have a DLCN score greater than 5. • Healthcare professionals should be aware that the absence of clinical signs (for example, tendon xanthomata) in adults and children/young people does not exclude a diagnosis of FH.	

ID/ reference	Type of studies included in a systematic evidence summary; Timeframe of the search and data sources	Description of recommendation (certainty of evidence) categorization	Specific recommendations provided on screening, diagnosis and management of lipid disorders	Strength of recommendation/ certainty of evidence
	Timeframe: No date limit – to 2016? *Diagnostic test accuracy* (DTA): cross-sectional studies; Clinical searches - Medline, Medline in Process, PubMed, Embase, Cochrane CDSR, CENTRAL, DARE (legacy records) and HTA. Economic searches - Medline, Medline in Process, PubMed, Embase, NHS EED (legacy records) and HTA, with economic evaluations and quality of life filters applied. Supplementary search techniques: If relevant systematic reviews identified, the reference list analysed for any further studies relevant to the question. Search from 2008 to 2016? *Management*: only RCTs; Search from 2008 onwards to 2016 Sources: Clinical searches -Medline, Medline in Process, PubMed, Embase, Cochrane CDSR, CENTRAL, DARE (legacy records) and HTA.	for which the evidence of benefit is less certain.	• Healthcare professionals should consider a clinical diagnosis of HoFH in adults with a LDL-C concentration greater than 13 mmol/l and in children/young people with an LDL-C concentration greater than 11 mmol/l. All people with a clinical diagnosis of HoFH should be offered referral to a specialist centre. • To confirm a diagnosis of FH, healthcare professionals should undertake two measurements of LDL-C concentration because biological and analytical variability occurs. • When considering a diagnosis of FH, healthcare professionals with expertise in FH should use standardised pedigree terminology to document, when possible, at least a three-generation pedigree. This should include relatives' age of onset of coronary heart disease, lipid concentrations and smoking history. For deceased relatives, the age and cause of death, and smoking history should be documented. If possible, the index individual should verify this information with other family members. • Ultrasonography of the Achilles tendon is not recommended in the diagnosis of FH. • Coronary heart disease risk estimation tools, such as QRISK2 and those based on the Framingham algorithm, should not be used because people with FH are already at a high risk of premature coronary heart disease. • Inform all people who have an identified mutation diagnostic of FH that they have an unequivocal diagnosis of FH even if their LDL-C concentration does not meet the diagnostic criteria. • In a family where a DNA mutation is identified, not all family members may have inherited the mutation. When DNA testing has excluded FH in a member of a family, healthcare professionals should manage the person's coronary heart disease risk as in the general population (see NICE's guideline on cardiovascular disease: risk assessment and reduction, including lipid modification). • In children aged 0–10 y at risk of FH because of 1 affected parent, offer a DNA test at the earliest opportunity. If testing of a	

ID/ reference	Type of studies included in a systematic evidence summary; Timeframe of the search and data sources	Description of recommendation (certainty of evidence) categorization	Specific recommendations provided on screening, diagnosis and management of lipid disorders	Strength of recommendation/ certainty of evidence
	Economic searches - Medline, Medline in Process, PubMed, Embase, NHS EED (legacy records) and HTA, with economic evaluations and quality of life filters applied.		child at risk has not been undertaken by the age of 10 y, offer an additional opportunity for a DNA test. • In children at risk of HoFH because of two affected parents or because of the presence of clinical signs, for example, cutaneous lipid deposits (xanthomata), LDL-C concentration should be measured before the age of 5 y or at the earliest opportunity thereafter. If the LDL-C concentration is greater than 11 mmol/l then a clinical diagnosis of HoFH should be considered. **IDENTIFYING PEOPLE WITH FH USING CASCADE TESTING** • Carry out cascade testing using DNA testing to identify affected first- and second- and, when possible, third-degree biological relatives of people with a genetic diagnosis of FH. • Healthcare professionals should offer all people with FH a referral to a specialist with expertise in FH for confirmation of diagnosis and initiation of cascade testing. • Healthcare professionals with expertise in FH should explain what is meant by cascade testing, and discuss its implications with all people with FH. • Healthcare professionals should be aware of the latest guidance on data protection when undertaking cascade testing. **MANAGEMENT** **1.3.1 Drug treatment** **Children and young people** • Healthcare professionals should offer all children and young people diagnosed with, or being investigated for, a diagnosis of FH a referral to a specialist with expertise in FH in children and young people. This should be in an appropriate child/young person-focused setting that meets the standards within the National service framework for children, young people and maternity services. • Lipid-modifying drug therapy for a child or young person with FH should usually be considered by the age of 10 y. The decision to defer or offer lipid-modifying drug therapy for a child or young person should take into account: their age, the age of onset of coronary heart disease within the family, and the presence of	

ID/ reference	Type of studies included in a systematic evidence summary; Timeframe of the search and data sources	Description of recommendation (certainty of evidence) categorization	Specific recommendations provided on screening, diagnosis and management of lipid disorders	Strength of recommendation/ certainty of evidence
			other cardiovascular risk factors, including their LDL-C concentration. • When offering lipid-modifying drug therapy for children or young people, healthcare professionals should inform the child/young person and their parent/carer that this treatment should be lifelong. • Offer statins to children with FH by the age of 10 y or at the earliest opportunity thereafter. • For children and young people with FH, consider a statin that is licensed for use in the appropriate age group. • Statin therapy for children and young people should be initiated by a healthcare professional with expertise in treating children and young people with FH, and in a child-focused setting. • Statin therapy for children and young people with FH should usually be prescribed at the doses specified in the 'British national formulary (BNF) for children'. • In exceptional instances, for example, when there is a family history of coronary heart disease in early adulthood, healthcare professionals with expertise in FH in children and young people should consider offering: a higher dose of statin than is licensed for use in the appropriate age group, **and/or** more than one lipid-modifying drug therapy, **and/or** lipid-modifying drug therapy before the age of 10 y. • In children and young people with HoFH, LDL-C concentration may be lowered by lipid-modifying drug therapy and this should be considered before LDL apheresis • In children and young people with FH who are intolerant of statins, healthcare professionals should consider offering other lipid-modifying drug therapies capable of reducing LDL-C concentration (such as bile acid sequestrants [resins], fibrates or ezetimibe) • Routine monitoring of growth and pubertal development in children and young people with FH is recommended. **Adults and children/young people** • Decisions about the choice of treatment should be made following discussion with the adult or child/young person and	

ID/ reference	Type of studies included in a systematic evidence summary; Timeframe of the search and data sources	Description of recommendation (certainty of evidence) categorization	Specific recommendations provided on screening, diagnosis and management of lipid disorders	Strength of recommendation/ certainty of evidence
			their parent/carer, and be informed by consideration of concomitant medication, comorbidities, safety and tolerability. • Healthcare professionals should consider offering fat-soluble vitamin (vitamins A, D and K) and folic acid supplementation for adults or children/young people with FH who are receiving long-term treatment with bile acid sequestrants (resins). • Healthcare professionals should offer people with FH a referral to a specialist with expertise in FH if they are experiencing side effects that compromise concordance with lipid-modifying drug therapy. • When the decision has been made to offer adults or children/young people with FH treatment with a statin, baseline liver and muscle enzymes (including transaminases and creatine kinase, respectively) should be measured before initiation of therapy. However, people with raised liver or muscle enzymes should not routinely be excluded from statin therapy. • Routine monitoring of creatine kinase is not recommended in asymptomatic adults or children/young people with FH who are receiving treatment with a statin. **Lifestyle interventions** • Healthcare professionals should regard lifestyle advice as a component of medical management, and not as a substitute for lipid-modifying drug therapy. **Diet** • All people with FH should be offered individualised nutritional advice from a healthcare professional with specific expertise in nutrition. • People with FH should be advised to consume a diet in which: total fat intake is 30% or less of total energy intake, saturated fats are 10% or less of total energy intake, intake of dietary cholesterol is less than 300 mg/day, saturated fats are replaced by increasing the intake of monounsaturated and polyunsaturated fats. It may be helpful to suggest they look at Live Well for further practical advice. • Healthcare professionals should advise people with FH to eat at least five portions of fruit and vegetables a day, in line with	

ID/ reference	Type of studies included in a systematic evidence summary; Timeframe of the search and data sources	Description of recommendation (certainty of evidence) categorization	Specific recommendations provided on screening, diagnosis and management of lipid disorders	Strength of recommendation/ certainty of evidence
			national guidance for the general population. Examples of what constitutes a portion can be found at Live Well. • Healthcare professionals should advise people with FH to consume at least two portions of fish a week (one of which should be oily fish). Pregnant women with FH should be advised to limit their oily fish to two portions a week. Further information and advice on healthy cooking methods can be found at Live Well. 1.3.2.6 Healthcare professionals should advise people with FH that if they wish to consume food products containing stanols and sterols these need to be taken consistently to be effective. • People with FH should not routinely be recommended to take omega-3 fatty acid supplements. For people with FH who have already had a MI, refer to the NICE guideline on MI. **Physical activity** • Healthcare professionals should advise people with FH to undertake physical activity in line with national guidance for the general population (see the UK Chief Medical Officers' physical activity guidelines for more information). • Healthcare professionals should encourage people who are unable to perform moderate-intensity physical activity because of comorbidity, medical conditions or personal circumstances to exercise at their maximum safe capacity (see the UK Chief Medical Officers' physical activity guidelines for more information). • Recommended types of physical activity include those that can be incorporated into everyday life, such as brisk walking, using stairs and cycling (see the UK Chief Medical Officers' physical activity guidelines for more information). **Weight management** • Healthcare professionals should offer people with FH who are overweight or obese appropriate advice and support to achieve and maintain a healthy weight in line with NICE's guideline on obesity prevention. **Alcohol consumption**	

ID/ reference	Type of studies included in a systematic evidence summary; Timeframe of the search and data sources	Description of recommendation (certainty of evidence) categorization	Specific recommendations provided on screening, diagnosis and management of lipid disorders	Strength of recommendation/ certainty of evidence
			• As for the general population, alcohol consumption for adult men with FH should be limited to up to 3–4 units a day, and for adult women with FH up to 2–3 units of alcohol a day. Binge drinking should be avoided. Further information can be found at Live Well. **Smoking advice** • People with FH, especially children, who do not smoke should be strongly discouraged from starting because of their already greatly increased risk of coronary heart disease. • People with FH who smoke should be advised that, because of their already greatly increased risk of coronary heart disease, they should stop. • Healthcare professionals should offer people who want to stop smoking support and advice, and referral to an intensive support service, in line with the NICE guidance on smoking cessation. • People with FH who are unwilling or unable to accept a referral to an intensive support service should be offered pharmacotherapy in line with NICE guidance on nicotine replacement therapy and bupropion, and varenicline. See NICE guidance on smoking cessation, including NICE's technology appraisal guidance on varenicline for smoking cessation. **Specialist treatment** **LDL-lowering apheresis** • Healthcare professionals should consider offering LDL apheresis for the treatment of adults and children/young people with HoFH. The timing of initiation of LDL apheresis should depend on factors such as the person's response to lipid-modifying drug therapy and presence of coronary heart disease. • In exceptional instances (such as when there is progressive, symptomatic coronary heart disease, despite maximal tolerated lipid-modifying drug therapy and optimal medical and surgical therapy), healthcare professionals should consider offering LDL apheresis for the treatment of people with HeFH. This should take place in a specialist centre on a case-by-case basis and data recorded in an appropriate registry.	

ID/ reference	Type of studies included in a systematic evidence summary; Timeframe of the search and data sources	Description of recommendation (certainty of evidence) categorization	Specific recommendations provided on screening, diagnosis and management of lipid disorders	Strength of recommendation/ certainty of evidence
			• Healthcare professionals should recommend arterio-venous fistulae as the preferred method of access for people with FH who are offered treatment with LDL apheresis. People should be counselled about possible benefits and complications of this procedure. • Routine monitoring of the person's iron status should be carried out and iron supplementation initiated as required for people with FH who are receiving treatment with LDL apheresis. • Angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitors should not be used in people with FH who are being treated with LDL apheresis. Instead, ACE inhibitors should be substituted with angiotensin-receptor blocking agents. • People with FH who are receiving blood pressure-lowering drug therapy should have this reviewed and considered for discontinuation on the morning of the day of LDL apheresis. • People with FH who are taking warfarin should have this discontinued approximately 4 days before LDL apheresis and substituted with low molecular weight heparin. • People with FH who are receiving anti-platelet therapy should have this continued if they are receiving treatment with LDL apheresis. **Liver transplantation** • Healthcare professionals should consider offering liver transplantation as an option for the treatment of people with HoFH after treatment with lipid-modifying drug therapy and LDL apheresis. • The decision to refer for liver transplantation should take place in partnership with the patient and/or their relatives in an appropriate specialist setting, following a discussion of the benefits and potential harms of undertaking or declining transplantation.	
2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/	STUDY DESIGNS: Published guidelines, evidence reviews, and related statements	**Class (strength) of recommendation**: indicates the strength of recommendation, encompassing the	• In children and adolescents with lipid disorders related to obesity, it is recommended to intensify lifestyle therapy, including moderate caloric restriction and regular aerobic physical activity	I A

ID/ reference	Type of studies included in a systematic evidence summary; Timeframe of the search and data sources	Description of recommendation (certainty of evidence) categorization	Specific recommendations provided on screening, diagnosis and management of lipid disorders	Strength of recommendation/ certainty of evidence
AGS/APhA/ASPC/NLA/ PCNA Guideline on the Management of Blood Cholesterol A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines (36)	reviewed; the primary sources of evidence RCTs, however nonrandomized clinical trials and observational studies also taken into account. Data sources: MEDLINE, EMBASE, the Cochrane Library, the Agency for Healthcare Research and Quality, and other selected databases relevant to the present guideline, Search timeframe: May 1980 - July 2017; Additional relevant studies published through August 2018 during the guideline writing process, were also considered by the writing committee and added to the evidence tables when appropriate	estimated magnitude and certainty of benefit in proportion to risk Class I Strong (benefit >>>risk) Class IIa Moderate (benefit >> risk) Class IIb Weak (benefit ≥ risk) Class III No benefit (Moderate) (benefit=risk) Class III Harm (Strong) (risk > benefit) **Level (quality) of evidence**: rates the quality of scientific evidence supporting the intervention on the basis of the type, quantity, and consistency of data from clinical trials and other sources: A – high-quality evidence from more than 1 RCT; MAs of high-quality RCTs; one or more RCTs corroborated by high-quality registry studies B-R (Randomized) – moderate-quality evidence from one or more RCTs; MAs of moderate-quality RCTs B-NR (Nonrandomized) - moderate-quality evidence from one or more well-designed, well-executed nonrandomized studies, observational studies, or registry studies; MAs of such studies C-LD (Limited data) – randomized or nonrandomized observational or registry studies with limitations of design and execution; MAs of such studies; physiological or mechanistic studies in human subjects C-EO (Expert opinion) – consensus of expert opinion based on clinical practice	• In children and adolescents with lipid abnormalities, lifestyle counselling is beneficial for lowering LDL-C	I B-NR
			• In children and adolescents 10 y of age or older with an LDL-C level persistently 190 mg/dL or higher (≥4.9 mmol/L) or 160 mg/dL or higher (4.1 mmol/L) with a clinical presentation consistent with FH (see Section 4.2.) and who do not respond adequately with 3 to 6 months of lifestyle therapy, it is reasonable to initiate statin therapy	IIa B-R
			• In children and adolescents with a family history of either early CVD* or significant hypercholesterolemia, it is reasonable to measure a fasting or nonfasting lipoprotein profile as early as age 2 y to detect FH or rare forms of hypercholesterolemia.	IIa B-NR
			• In children and adolescents found to have moderate or severe hypercholesterolemia, it is reasonable to carry out reverse-cascade screening of family members, which includes cholesterol testing for first-, second-, and when possible, third-degree biological relatives, for detection of familial forms of hypercholesterolemia.	IIa B-NR
			• In children and adolescents with obesity or other metabolic risk factors, it is reasonable to measure a fasting lipid profile to detect lipid disorders as components of the metabolic syndrome.	IIa C-LD
			• In children and adolescents without cardiovascular risk factors or family history of early CVD, it may be reasonable to measure a fasting lipid profile or non-fasting non HDL-C once between the ages of 9 and 11 years, and again between the ages of 17 and 21 y, to detect moderate to severe lipid abnormalities.	IIb B-NR

ID/ reference	Type of studies included in a systematic evidence summary; Timeframe of the search and data sources	Description of recommendation (certainty of evidence) categorization	Specific recommendations provided on screening, diagnosis and management of lipid disorders	Strength of recommendation/ certainty of evidence
Society Position Statement; Canadian Cardiovascular Society Position Statement on Familial Hypercholesterolemia: Update 2018 (35)	STUDY DESIGNS: guidelines, position statements, policy statement, SRs/MA, RCTs, observational studies Data sources: MEDLINE, PubMed, Ovid English-language publications between the year 2014 (the year of the publication of the first CCS Position Statement on FH) and April 2018 For the genetics section specifically searched: ovid MEDLINE, the Cochrane Library, EMBASE and PubMed for peer-reviewed English-language publications between the year 1990 and April 2018. Additional studies sought from reference lists and relevant reviews and MAs.	GRADE methodology **Certainty of evidence:** **High**: the authors have a lot of confidence that the true effect is similar to the estimated effect **Moderate**: The authors believe that the true effect is probably close to the estimated effect **Low**: The true effect might be markedly different from the estimated effect **Very low**: The true effect is probably markedly different from the estimated effect **Strength of recommendations**: **Strong**: guideline panel is confident that the desirable effects of an intervention outweigh its undesirable effects (strong recommendation for an intervention) or that the undesirable effects of an intervention outweigh its desirable effects (strong recommendation against an intervention). **Weak**: the desirable effects probably outweigh the undesirable effects (weak recommendation for an intervention) or undesirable effects probably outweigh the desirable effects (weak recommendation against an intervention) but appreciable uncertainty exists. Other options: No recommendation OR Recommendation for research	• We recommend that FH be defined using the DLCNC, Simon Broome Registry, or FH Canada definition Values and preferences. There is no “gold standard” for the diagnosis of FH. Currently available definitions rely on a scoring system to increase diagnostic confidence.	Strong Recommendation, High-Quality Evidence
			• We recommend that cascade screening (lipid profile) protocols be implemented at the local, provincial, and national level in Canada and offered to first-degree relatives of patients with FH	Strong Recommendation, Moderate-Quality Evidence
			• We recommend that genetic testing be offered, when available, to complement a diagnosis of FH and enable cascade screening. The decision to request genetic screening should be made by the treating physician after discussion with the patient. A downloadable form available at www.FHCanada.net. Values and preferences. Patient preferences and confidentiality must be considered. Genetic testing is currently not available in most provinces	Strong Recommendation, High-Quality Evidence
			• We recommend that current risk calculators (Framingham Risk Score, Pooled Cohort Equation, European SCORE) should not be used to determine cardiovascular risk in patients with FH Values and preferences. Because patients with FH are often young, with few other risk factors, the current risk calculators will underestimate their lifetime cardiovascular risk assessment.	Strong Recommendation, Low-Quality Evidence
			• We suggest that if available, genetic testing should be used to stratify the ASCVD risk in patients with FH Values and preferences. An FH-causing genetic variant increases ASCVD risk, beyond that associated with an elevated LDL-C level. Patients should be informed on the high lifetime risk of ASCVD associated with FH.	Weak Recommendation, Moderate-Quality Evidence

ID/ reference	Type of studies included in a systematic evidence summary; Timeframe of the search and data sources	Description of recommendation (certainty of evidence) categorization	Specific recommendations provided on screening, diagnosis and management of lipid disorders	Strength of recommendation/ certainty of evidence
			• We suggest that conventional risk factors such as age, sex, HDL-C, hypertension, smoking, lipoprotein(a), and diabetes be ascertained in patients with FH Values and preferences. If adult patients with FH require further stratification of their ASCVD risk, we suggest using the Montreal-FH-SCORE. Patients must be involved in healthy choices and preventive measures.	Weak Recommendation, Moderate-Quality Evidence
			• We suggest that patients with FH adopt a healthy lifestyle as recommended by the CCS guidelines on the diagnosis and treatment of dyslipidemias Values and preferences. Non-lipid cardiovascular disease risk factors amplify the already high risk in patients with FH and should be managed.	Weak Recommendation, Low-Quality Evidence
			• Because the diagnosis of FH using validated clinical criteria and/or genotyping may occur at any age and imparts a high, lifelong risk of ASCVD, we recommend a personalized treatment plan, taking into account, at a minimum, age, additional cardiovascular risk factors, psychosocial and socioeconomic factors, and personal as well as family preferences, that should be developed as a shared decision process	Strong Recommendation, Low-Quality Evidence
			• We recommend that for patients with FH requiring medications, a personalized treatment plan should include statins as the primary therapy and secondary agents as required, including ezetimibe and PCSK9 inhibitors according to the CCS guidelines on the diagnosis and treatment of dyslipidemias Values and preferences. Because the primary target of therapy is LDL-C (with noneHDL-C or apolipoprotein B as alternate targets), the goal of therapy should conform to national dyslipidaemia guidelines for children and for adults who require primary or secondary prevention. We recognize that guidelines preceding this one have diverse consensus goals such as an LDL-C target of < 2.5 mmol/L (European Society of Atherosclerosis, and in the US, the National Lipid Association, the US FH Foundation, and the American Heart	Strong Recommendation, Low-Quality Evidence

ID/ reference	Type of studies included in a systematic evidence summary; Timeframe of the search and data sources	Description of recommendation (certainty of evidence) categorization	Specific recommendations provided on screening, diagnosis and management of lipid disorders	Strength of recommendation/ certainty of evidence
			Association) for adult patients with FH because they are considered to be at high, lifetime cardiovascular risk. The NICE (UK) recommends an LDL-C target of < 3.5 mmol/L in adult patients with FH. In the absence of RCT data of relevance to FH in the current therapeutic era, the general principle should be to attain the lowest level of LDL-C agreed upon between the patient and practitioner with the understanding that RCT data from primary and secondary prevention trials suggest that low levels of LDL-C < 1.5 mmol/L are safe and associated with lower residual ASCVD risk.	
			• In patients with FH and ASCVD, we suggest that targets should follow the recommendations of the CCS guidelines on the diagnosis and treatment of dyslipidaemias (LDL-C < 2.0 mmol/L and none HDL-C < 2.6 mmol/L)	Weak Recommendation, Moderate-Quality Evidence
			• We recommend that statins be used as the primary line of therapy. Cost. The yearly cost of generic statins is approximately CAD $300.	Strong Recommendation, High-Quality Evidence
			• We suggest that ezetimibe be used as second-line agent to achieve unmet LDL-C goals	Weak Recommendation, Low-Quality Evidence
			• We recommend that monoclonal antibody inhibitors of PCSK9 be considered in adult FH individuals without ASCVD if they have not achieved a 50% reduction in LDL-C from baseline level and reached an LDL-C level of at least < 3.5 mmol/L or lower (as determined by the shared decision process between physician and patient) on maximally tolerated statin therapy with or without ezetimibe, as per recommendation 8 Values and preferences. In a patient with FH, the decision to treat an asymptomatic condition (severe hypercholesterolemia) must balance the patient's perceived overall risk with actual risk of ASCVD. Cost. Alirocumab and evolocumab are costly medications and must be used judiciously in a cost-constrained medical system.	Strong Recommendation, High-Quality of Evidence
			• We recommend that statins should not be used during pregnancy	Strong Recommendation,

ID/ reference	Type of studies included in a systematic evidence summary; Timeframe of the search and data sources	Description of recommendation (certainty of evidence) categorization	Specific recommendations provided on screening, diagnosis and management of lipid disorders	Strength of recommendation/ certainty of evidence
			Values and preferences. Women should be advised to stop statins at least 1 month before stopping contraceptives or before attempting conception, or immediately at the time of diagnosis of pregnancy.	Low-Quality Evidence
			We recommend that patients with HoFH be referred to a specialized lipid clinic and undergo complete evaluation for genetic analysis, presence of ASCVD, and aggressive lipid-lowering therapies, including consideration for extracorporeal LDL-C removal, lomitapide, and PCSK9 inhibitors	Strong Recommendation, Moderate-Quality Evidence
			• We suggest that universal cholesterol level screening be considered for detection of FH in children with reverse cascade screening of parents when warranted Values and preferences. Patient confidentiality must be protected. Potential psychosocial implications of "labelling" children with the diagnosis are unclear. Cost. Screening should be supported by provincial health agencies.	Weak Recommendation, Moderate-Quality Evidence
			• We suggest that statin therapy be considered usually between 8 and 10 y of age if LDL-C remains ≥4.9 mmol/L, or ≥4.1 mmol/L with a family history of premature ASCVD or other cardiovascular risk factors or risk conditions Values and preferences. The age at which statin treatment is started in children with FH should incorporate the preferences of the patient and family. Cost. Low to moderate doses of all statins are generic.	Weak Recommendation, Moderate-Quality Evidence
			• We recommend that a national registry for FH be implemented to raise awareness among patients and health care professionals and to provide advocacy to ensure access to effective therapies Values and preferences. Patient confidentiality must be protected. Cost. Maintaining an FH registry should be supported as an assured provincial health service.	Strong Recommendation, Moderate-Quality Evidence
Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Pediatric Familial	STUDY DESIGNS: SRs/MA, RCTs, nonrandomized clinical trials, observational studies. Data sources: NA	**Level of Evidence for Treatment and Diagnosis:** 1**+** High-quality RCTs and their MA/SR 1 Other RCTs and their MA/SR 2 Prospective cohort studies, their MA/SR, (predefined) RCT sub-analysis	• Prevalence of FH in Japan: In general, it is found in approximately 1 in 300 people in the general population, 1 in 30 people with CAD, and 1 in 15 people with premature CAD or severe • hyper-LDL cholesterolemia.	Level of evidence E-2
			• Prognosis and main complications of patients with FH: CAD: odds ratio 10–20 times higher than non-FH	Level of evidence E-1a

ID/ reference	Type of studies included in a systematic evidence summary; Timeframe of the search and data sources	Description of recommendation (certainty of evidence) categorization	Specific recommendations provided on screening, diagnosis and management of lipid disorders	Strength of recommendation/ certainty of evidence
Hypercholesterolemia 2022 (34)	Search timeframe: NA Evidence tables: NA	3 Non-RCTs, before and after studies, retrospective cohort studies, case-control studies, and their MA/SR and RCT post hoc sub-analysis 4 Cross-sectional studies, case series Consensus: By consensus of the supervisory committee members and the members who prepared the report **Classification of Level of Evidence for Epidemiological Studies:** E-1a Meta-analysis of cohort studies E-1b Cohort studies E-2 Case-control studies, cross-sectional studies E-3 Descriptive studies (case series) **Recommended level** A Strongly Recommended B Weakly Recommended	• Prognosis and main complications of patients with FH: Peripheral arterial disease: odds ratio 5–10 times higher than non-FH	Level of evidence E-1a
			• Prognosis and main complications of patients with FH: no clear impact	Level of evidence E-1a
			• Prognosis and main complications of patients with FH: Aortic valve stenosis: no epidemiological association has been shown, but there have been case reports of FH complicating the disease.	Level of evidence
			• Prognosis and main complications of patients with FH: Abdominal aortic aneurysm: no epidemiological association has been shown, but there have been case reports of FH complicating the disease	Level of evidence E-3
			• Strict lipid management with statins as first-line drug is recommended for the treatment of HeFH.	Level of evidence: 3; Recommendation level: A
			• For HoFH and severe HeFH with drug resistance, strict control of LDL-C is recommended with lipoprotein apheresis therapy.	Level of evidence: 3; Recommendation level: A
			• FH is a high-risk condition for atherosclerotic diseases; thus, early initiation of treatment is recommended, depending on LDL-C levels (treatment flowchart provided)	Level of evidence: Consensus, Level of recommendation: A
			KEY POINTS: **Diagnosis of paediatric FH** • Diagnose “FH” when there is hyper-LDL cholesterolemia (≥ 140 mg/dL) and a family history of FH (in parents and siblings). • Diagnose “probable FH” when there is hyper-LDL cholesterolemia with a high parental LDL-C level (≥180 mg/dL) or with a family history of premature CAD in grandparents or parents (item 3). • If the LDL-C is ≥ 180 mg/dL, diagnose “probable FH” on that basis alone. If item 3 is present in addition to that, diagnose “FH.” • Cases with LDL-C ≥ 250 mg/dL and those who are positive for pathogenic gene mutations of FH are diagnosed as “FH.” • Whenever a patient with “FH” or “probable FH” is diagnosed, a family survey should be conducted, in order to identify family members with FH.	

ID/ reference	Type of studies included in a systematic evidence summary; Timeframe of the search and data sources	Description of recommendation (certainty of evidence) categorization	Specific recommendations provided on screening, diagnosis and management of lipid disorders	Strength of recommendation/ certainty of evidence
			TEXT ON SCREENING: "Since early diagnosis of FH can prevent atherosclerotic heart disease, it is recommended that at least TC be tested once there is an opportunity to draw blood. High-risk cases should be diagnosed by testing for LDL-C at 10 y at the latest (earlier for HoFH). Pediatric HeFHs are eligible for chronic pediatric diseases and are subsidized for medical expenses." **Diagnosis of pediatric HoFH** • The child meets the diagnostic criteria for pediatric FH; in many cases, the parents are heterozygous for FH. • Skin or tendon xanthomas are present, and LDL-C levels are approximately twice those of the parent. • Two pathogenic mutations are identified in the FH causative gene. **Evaluation of atherosclerotic disease in pediatric FH** • If Achilles tendon thickening and carotid atherosclerosis are observed in patients with HeFH, regular examination considering the possibility of CAD is advisable. • Due to the early development of atherosclerotic lesions in patients with HoFH, regular evaluation of systemic atherosclerotic disease by a specialist is necessary. In particular, evaluation for the presence of CAD, aortic valve and supravalvular stenosis, and thoracic and abdominal aortic aneurysms is recommended. • In children, the examination should start with ultrasound methods (carotid ultrasound, transthoracic echocardiography, and abdominal ultrasound) to avoid the effects of radiation exposure as much as possible. • If deemed necessary, CAD is screened by coronary computed tomography (CT), and if stenosis is suspected, coronary angiography is performed after hospitalization. **Lifestyle improvement/Guidance** • Provide guidance on lifestyle, including diet, as early as possible. The guidance should continue after the initiation of drug therapy. • Diet: Total energy intake should be calorie requirements by age and height. The energy ratio should be 20%–25% fat and 50%–60% carbohydrates. Saturated fatty acids should be less than 7% of the energy ratio and cholesterol less than 200 mg/day. Reduce trans-fatty acid intake. Focus on traditional Japanese food and eat enough vegetables.	

ID/ reference	Type of studies included in a systematic evidence summary; Timeframe of the search and data sources	Description of recommendation (certainty of evidence) categorization	Specific recommendations provided on screening, diagnosis and management of lipid disorders	Strength of recommendation/ certainty of evidence
			• Obesity control: Maintain an appropriate weight. Severe obesity also requires limiting energy intake. Develop a proper rhythm of life, eating habits, and exercise routines. • Exercise therapy: Attempt to develop and maintain an exercise routine. Encourage patients to lead active lifestyles, which include avoiding long periods of sedentary time. • Prevention of smoking and passive smoking: Emphasize the point that the patient should never smoke during their lifetime. In addition, the cooperation of family and those around the patient should be obtained in preventing passive smoking. **Pharmacotherapy of paediatric HoFH** • Once HoFH is diagnosed, they should consult with a medically experienced specialist. Determine the effect of statins as early as possible, and if the reduction in LDL-C levels is not sufficient, PCSK9 inhibitors and further lipoprotein apheresis therapy should be initiated. In parallel, additional administration of other drugs should be considered. • Probucol is effective in promoting the reduction and disappearance of skin and tendon xanthomas, but the side effect of QT prolongation should be noted. **Lipoprotein Apheresis** • If drug therapy is not adequate, initiate lipoprotein apheresis therapy promptly. • Lipoprotein apheresis therapy should be performed once every 1–2 weeks while monitoring LDL-C levels before and after treatment. • Three different methods are used: simple plasma exchange therapy, double membrane filtration, and selective LDL adsorption.	
Integrated Guidance for Enhancing the Care of Familial Hypercholesterolaemia in Australia (33)	STUDY DESIGNS: RCTs, observational studies; recommendations additionally based on new international guidelines for the primary and secondary prevention of ASCVD, as well as on MAs and SRs on the role of LDL-C in the	**Classes of Recommendation**: 1 = Strong: There is high certainty based on the evidence that the net benefit is substantial/ Wording: Should be performed; can be trusted to guide practice 2 = Moderate: There is moderate certainty based on the evidence that the net benefit is moderate to substantial, or	**PHENOTYPIC DETECTION OF INDEX CASES: SCREENING AND TESTING STRAGTEGIES**	
			• Several strategies should be considered for detecting index cases of FH, including selective, opportunistic and universal screening	2 B
			• Index cases should be sought by selective screening of adults with premature ASCVD, primarily coronary artery disease, and a family history of premature ASCVD and/or hypercholesterolaemia	1 A
			• Opportunistic screening, based on a plasma LDL-C level of .5.0 mmol/L, should be employed for detecting adults in primary care	1 B

ID/ reference	Type of studies included in a systematic evidence summary; Timeframe of the search and data sources	Description of recommendation (certainty of evidence) categorization	Specific recommendations provided on screening, diagnosis and management of lipid disorders	Strength of recommendation/ certainty of evidence
	inception and development of ASCVD; Data sources: Pubmed Search timeframe: up to September 2019, Additional relevant studies published in 2020 also employed to support guidance statements	there is high certainty that the net benefit is moderate/ Wording: Should be considered; can be trusted to guide practice in most situations 3 = Weak: There is at least moderate certainty based on the evidence that there is a small net benefit / Wording: May be considered; can be trusted to guide practice, but care should be taken in its application **Levels of Evidence**: A = High (Highly certain about the estimate of effect; further research is unlikely to change our confidence in the estimate of effect; Basis: RCTs/MA/SRs/good quality diagnostic studies) B = Moderate (Moderately certain about the estimate of effect; further research may have an impact on our confidence in the estimate of effect and may change the estimate; Basis: Good quality clinical or observational studies) C = Low (Low certainty about the estimate of effect; further research is likely to have an impact on our confidence in the estimate of effect and is likely to change the estimate; Basis: Expert opinion based on clinical experience or argument from first principles)	• Universal screening, based on a plasma LDL-C level .3.5 mmol/L, should be considered before puberty (preferable between 1 to 2 yr of age, coinciding with childhood immunisation) to initially detect children with FH	2 B
			• Digital screening (based on key clinical criteria for FH) of electronic health records should be considered to enable case detection, particularly in primary care	2 B
			• Alerts and interpretive comments on laboratory reports on plasma lipid profiles should be employed to enable case detection, including the need to make a phenotypic diagnosis of FH	1 B
			• The Dutch Lipid Clinic Network (DLCN) criteria should only be used to make a phenotypic diagnosis of FH in adults, ideally based on two fasting LDL-C values estimated by Friedewald's formula or a direct assay; the DLCN criteria should not be used in children and adolescents	1 A
			• Non-fasting samples have practical advantages and may be used to approximate LDL cholesterol by Friedewald's formula when screening for FH; however, they should be used with caution in patients known to have hypertriglyceridaemia	3 B
			• In patients with triglycerides .4.5 mmol/L, LDL-C should be estimated by a direct assay; the diagnosis of FH in such patients should also be based on a 12-hr fasting sample	1 A
			• If LDL-C cannot be measured with a direct assay owing to severe hypertriglyceridaemia, the diagnosis of FH should be reconsidered after therapeutic lowering of triglycerides to below 10 mmol/L	2 C
			• The effect of concurrent medication and significant acute illness on LDL-C should be accounted for: LDL-C should be adjusted appropriately for use of statin and/or ezetimibe after ensuring adherence to therapy, particularly if a reliable pre-treatment value is not available; LDL-C should be repeated after full recovery from acute illness, particularly if the diagnosis of FH is in doubt	1 B

ID/ reference	Type of studies included in a systematic evidence summary; Timeframe of the search and data sources	Description of recommendation (certainty of evidence) categorization	Specific recommendations provided on screening, diagnosis and management of lipid disorders	Strength of recommendation/ certainty of evidence
			• All patients with suspected FH should be referred to or discussed with a specialist with expertise in lipidology for further assessment	1 C
			DIAGNOSIS AND ASSESSMENT OF CHILDREN AND ADOLESCENTS	
			• As in adults, secondary causes of hypercholesterolaemia should be excluded before making a diagnosis of FH	1 A
			• Children with xanthomata, or other stigmata, of HoFH, or at risk of HoFH, should be tested as early as possible, at least by 2 y of age	1 B
			• Testing of all children with suspected HeFH using phenotypic and/or genotypic strategies should be considered between the ages of 5 and 10 yr	2 B
			• The Dutch Lipid Clinical Network (DLCN) criteria should not be employed to make a diagnosis of FH in children and adolescents	1 A
			• A highly probable phenotypic diagnosis of FH should be considered according to the following criteria: (1) an LDL-cholesterol of .5.0 mmol/L in the absence of a parental history of hypercholesterolaemia or premature ASCVD, (2) an LDL-cholesterol of 4.0 to 5.0 mmol/L in the presence of a parental history of hypercholesterolaemia or premature ASCVD, or (3) an LDL-C of .3.5 mmol/L, if a parent carries a pathogenic or likely pathogenic gene variant; LDLcholesterol should be based on at least two fasting LDL-cholesterol values	2 B
			• Children and adolescents with HeFH should ideally be reviewed by a paediatric specialist with expertise in lipidology and access to multi-disciplinary services	1 C
			• Genetic testing for FH should generally be offered to diagnose children after a pathogenic or likely pathogenic gene variant has been identified in a parent or first-degree relative	1 B
			• Children with FH should be risk stratified according to age, presence of other ASCVD risk factors, family history of premature ASCVD (especially in first-degree relatives) and the level of LDL-C and lipoprotein(a) [Lp(a)] at diagnosis, which should collectively guide clinical management	1 B
			• In children and adolescents with HeFH, measurement of carotid intima-medial thickness using carotid ultrasonography (carried	3 B

ID/ reference	Type of studies included in a systematic evidence summary; Timeframe of the search and data sources	Description of recommendation (certainty of evidence) categorization	Specific recommendations provided on screening, diagnosis and management of lipid disorders	Strength of recommendation/ certainty of evidence
			out in centres with relevant expertise) may be employed to assess ASCVD risk, but its clinical value is not fully established	
			• In children and adolescents with HeFH, computed tomography coronary angiography (CTCA) and coronary artery calcium score should not be used to assess ASCVD risk	1 C
			• Children and adolescents with HoFH should be referred on diagnosis to a paediatric centre with expertise in the care of such patients for comprehensive assessment and planning of long-term care	1 A
			• Children and adolescents with HoFH should be reviewed by a paediatric cardiologist for clinical assessment and evaluation of ASCVD burden with non-invasive imaging, such as CTCA and carotid ultrasonography, as well as exercise testing or functional cardiac imaging, as clinically indicated	1 A
			GENETIC TESTING	
			• Diagnostic genetic testing and counselling for FH should ideally be offered to all adult index cases who have a probable/definite phenotypic diagnosis by the Dutch Lipid Clinic Network (DLCN) criteria	1 B
			• Diagnostic genetic testing in an adult index case may be considered when there is limited information to establish an accurate phenotypic diagnosis of FH by the DLCN criteria	3 B
			• Diagnostic genetic testing of children, as potential index cases, should be considered and offered when parents or first-degree relatives are unknown or deceased, or as part of a universal screening program, or if specifically required to gain access to special therapies for FH	2 B
			• Genetic testing for FH should be carried out in an accredited laboratory using standardised methods to detect pathogenic and likely pathogenic gene variants affecting the LDL-receptor pathway, and ideally by massively parallel sequencing	1 A
			• Variants detected by genetic testing should be classified according to the American College of Medical Genetics and Genomics standards and guidelines or a comparable classification, and should be described in the report using the current Human Genome Variation Society nomenclature	1 A

ID/ reference	Type of studies included in a systematic evidence summary; Timeframe of the search and data sources	Description of recommendation (certainty of evidence) categorization	Specific recommendations provided on screening, diagnosis and management of lipid disorders	Strength of recommendation/ certainty of evidence
			• If a pathogenic, or likely pathogenic variant, is not detected, FH should not be excluded particularly if the clinical phenotype is strongly suggestive of FH, as the condition may be due to undetected genetic variants	1 A
			• Use of polygenic risk scores may be useful in differential diagnosis and risk re-stratification, but their precise value in the management of FH remains to be determined and they should be used with caution	3 B
			• Diagnostic genetic testing of index cases with suspected FH should be requested by a specialist with appropriate skills in the care of patients and families with FH	1 C
			• Where appropriate (eg. rural centres and remote regions), diagnostic genetic testing of index cases with suspected FH may be requested by a general practitioner (GP) guided by a specialist with appropriate skills in the care of patients and families with FH	3 C
			• All health care professionals involved in consenting families for genetic testing and in the clinical management of patients with FH should receive appropriate education in genomic medicine and have basic skills in genetic counselling	1 C
			• Simple and pragmatic tools for counselling, consenting and disclosure of genetic information should be developed and tested to support health care professions in providing genetic testing	1 C
			• Where both members of a couple have or are at risk of FH, the couple should be referred to genetic services for pre-conception counselling, including the offer of genetic testing if required, discussion of reproductive risks and shared decision making on reproductive planning options (including pre-natal testing and pre-implantation genetic diagnosis)	1 B
			• **CASCADE TESTING AND RISK NOTIFICATION OF FAMILIES.**	
			• Cascade testing (testing of consenting biological relatives of an individual with confirmed FH) should be carried out using both a phenotypic and genotypic strategy, but if genetic testing is not available a phenotypic strategy should be used.	1 A

ID/ reference	Type of studies included in a systematic evidence summary; Timeframe of the search and data sources	Description of recommendation (certainty of evidence) categorization	Specific recommendations provided on screening, diagnosis and management of lipid disorders	Strength of recommendation/ certainty of evidence
			• Variant specific genetic testing is more cost-effective than phenotypic testing and should be employed to screen family members after a pathogenic, or likely pathogenic, gene variant has been identified in the family	1 A
			• When genetic testing is not feasible, the diagnosis of FH in close relatives should be made phenotypically using age- and gender-specific plasma LDL-C levels; the Dutch Lipid Clinic Network (DLCN) criteria should not be employed to make the diagnosis of FH in relatives	1 A
			• The process of risk notification of relatives, a crucial part of family care, should be consistent with relevant local legislation and institutional guidelines; risk notification may be indirect (providing a family letter for the notifier to pass to relatives) or direct (clinical service writes to relatives)	1 C
			• Where consent for risk notification is refused and that notification carries a risk of breach of confidentiality for the individual refusing, relatives should only be directly notified of their risk if there is specific legislative provision for notification without consent	1 C
			• A pro-active approach that respects the principles of privacy, justice and autonomy should be followed	1 C
			• Pre- and post-test genetic counselling should be offered to all at risk family members as an integral component of cascade testing	1 A
			• Cascade testing and risk notification should ideally be co-ordinated by a well-resourced centre, particularly if employing genetic testing	1 A
			• Genetic cascade testing may be undertaken by a general practitioner (GP) with skills in the care of patients and families with FH, under the guidance of an appropriate specialist	3 C
			• Genetic cascade testing should initially be prioritised for first-degree relatives of a variant carrier and sequentially extended as additional carriers are identified; if first-degree relatives decline testing, genetic testing should be extended to second-degree followed by third-degree relatives	1 A
			• Phenotypic cascade testing should initially be prioritised for first-degree relatives and sequentially extended as additional affected	1 A

ID/ reference	Type of studies included in a systematic evidence summary; Timeframe of the search and data sources	Description of recommendation (certainty of evidence) categorization	Specific recommendations provided on screening, diagnosis and management of lipid disorders	Strength of recommendation/ certainty of evidence
			individuals are identified; if first-degree relatives decline testing, phenotypic cascade testing should be extended to second-degree followed by third-degree relatives	
			• Cascade testing should ideally be integrated with all strategies for the detection of index cases	1 B
			• Universal screening of children should be coupled with child-parent (reverse) cascade testing	1 B
			• Digital technologies should be developed and tested to enable the process of cascade testing and risk notification of relatives	1 C
			• All health care professionals involved in cascade testing and risk notification of families should receive specific training and have basic skills in counselling, as well as in genomic medicine, especially if they are involved in genetic cascade testing	1 C
			MANAGEMENT OF CHILDREN AND ADOLESCENTS	
			• All patients and families with FH should be offered counselling on lifestyle modifications (eg. a fat-modified/heart healthy diet, regular physical exercise), interventions to address psychological issues, and advice to correct or prevent all noncholesterol risk factors (especially smoking); lifestyle counselling on primordial prevention (i.e. the development of risk factors) is particularly important	1 B
			• Management should be based on shared decision making with parents and all children and adolescents, with a developmentally appropriate and inclusive approach, and barriers to treatment adherence addressed	1 B
			• In children and adolescents with HeFH, the initiation of statin treatment should be considered at age 8 to 10 yr irrespective of gender; plasma LDL-C targets in children and adolescents need not be as intensive as in adults	2 B
			• Earlier initiation of treatment with statins (see 7.3) should be considered in FH patients with a particularly adverse family history of ASCVD (related specifically to FH) or who have other major ASCVD risk factors (see 7.21 for statement on HoFH)	2 B
			• In children with FH between the ages of 8 to 10 on a suitable diet, a treatment target of LDL-C ,4.0 mmol/L or a 30–40% reduction in LDL-cholesterol may be considered	3 C

ID/ reference	Type of studies included in a systematic evidence summary; Timeframe of the search and data sources	Description of recommendation (certainty of evidence) categorization	Specific recommendations provided on screening, diagnosis and management of lipid disorders	Strength of recommendation/ certainty of evidence
			• In children with FH older than 10 yr on a suitable diet, a treatment target of LDL-C ,3.5 mmol/L or a 50% reduction in LDL-C may be considered	3 C
			• Statin therapy with or without ezetimibe, and a fat-modified/heart healthy diet, with or without plant sterol (or stanol) supplementation, should be employed to achieve the above treatment targets	1 A
			• Statins licenced in Australia for use in this age group should be employed: these include pravastatin, fluvastatin and simvastatin; ezetimibe is licenced from the age of 10 yr and should be used accordingly	1 A
			• The use of atorvastatin and rosuvastatin should be considered in HeFH according to clinical indications and shared decision making	2 A
			• The use of a proprotein convertase subtilisin/kexin 9 (PCSK9) inhibitor may be considered in HeFH according to clinical indications and shared decision making, noting that experience with and long-term safety of this drug class is limited in this age group	3 B
			• The use of maximal doses of potent statins and ezetimibe should be considered in HoFH children as early as possible, ideally by the age of 2 yr	2 B
			• Fasting samples should be used to assess LDL-C responses to the initiation of and change in drug therapy, as well as to monitor LDL-C in patients with unstable plasma lipid profiles or elevated triglycerides	1 B
			• Non-fasting samples are particularly convenient in children and should be considered for monitoring LDL-C in patients who are on stable drug therapy and do not have elevated triglycerides	2 C
			• Although statins and ezetimibe can be safely used in children, weight, growth, physical and sexual development, and well-being should be monitored in this age group	1 A
			• Plasma levels of hepatic aminotransferases, creatine kinase, glucose and creatinine should be measured before starting and dose titrating drug therapy. All patients on statins should have hepatic aminotransferases monitored; creatine kinase should be	1 B

ID/ reference	Type of studies included in a systematic evidence summary; Timeframe of the search and data sources	Description of recommendation (certainty of evidence) categorization	Specific recommendations provided on screening, diagnosis and management of lipid disorders	Strength of recommendation/ certainty of evidence
			measured and compared to pretreatment levels when musculoskeletal symptoms are reported; glucose should be monitored, particularly if there are risk factors for diabetes	
			• All adolescent girls with FH should be offered pre-pregnancy counselling, with individualised and appropriate advice on contraception to minimise cardiovascular risk, before starting a statin and this should be reinforced at annual review	1 B
			• Shared care between paediatric specialists and general practitioners (GPs) should be considered for managing well-controlled and lower complexity patients with FH	2 C
			• Management should focus on the nuclear or the immediate family, with at least an annual review of children; non-adherence should be addressed	1 C
			• Transition of adolescents to young adult services should be considered early and planned in advance, with particular support given to enable ongoing self-management and shared care into adulthood	2 C
			• In children and adolescents with HeFH, carotid ultrasonography (carried out in centres with relevant expertise) may be employed to monitor therapy, but its clinical value is not fully established	3 B
			• In children and adolescents with HoFH, treatment should commence as soon as possible after diagnosis: the LDL-cholesterol target should be similar to adults (see 6.3 and 6.4), which may require addition of a PCSK9 inhibitor to a statin and ezetimibe, as well as the use of lipoprotein apheresis	1 B
			• In children and adolescents with HoFH, computed tomography coronary angiography (CTCA), carotid ultrasonography, echocardiography and exercise stress testing should be employed as indicated (with a frequency determined by age, disease severity, radiation exposure, or as clinically indicated) to assess progression of coronary ASCVD, carotid ASCVD, atheromatous involvement of aortic valve/root, and inducible myocardial ischaemia, respectively, with the aim of guiding overall management, including the intensity of cholesterollowering therapy	1 B

ID/ reference	Type of studies included in a systematic evidence summary; Timeframe of the search and data sources	Description of recommendation (certainty of evidence) categorization	Specific recommendations provided on screening, diagnosis and management of lipid disorders	Strength of recommendation/ certainty of evidence
			• Lomitapide and evinacumab may be considered, via special access or compassionate use schemes, in all patients with HoFH and rapidly progressive ASCVD, as adjunctive treatments to diet and other drugs, to further lower plasma LDL-C, particularly if lipoprotein apheresis is not feasible	3 C
			LIPOPROTEIN APHERESIS AND RELATED TREATMENTS	
			• Lipoprotein apheresis should be considered in all patients with homozygous or severe HeFH who cannot achieve LDL-C targets (see 6.3, 6.4 and 7.21) despite maximally tolerated drug therapy, including proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9) inhibitors	2 A
			• Lipoprotein apheresis should be considered in children with HoFH by the age of 5 and no later than 8 y	2 B
			• Lipoprotein apheresis may be considered in adult HeFH patients with progressive clinical ASCVD who cannot achieve LDL-C targets despite maximally tolerated drug therapy, including PCSK9 inhibitors, and who have residual elevation in lipoprotein(a) [Lp(a)] .150 nmol/L	3 C
			• Lipoprotein apheresis should be considered in pregnant women with homozygous or severe HeFH, especially those with clinical ASCVD in whom the use of cholesterol-lowering therapy is not feasible	2 B
			• Lipoprotein apheresis should be carried out in a centre with relevant experience by trained staff, who should be involved in regular multi-disciplinary team meetings	1 C
			• Use of existing clinical infrastructure (e.g. haemodialysis, transfusion, vascular surgery services) should be considered for improving the quality and accessibility of apheresis services	2 C
			• If lipoprotein apheresis is not available or feasible (e.g. HoFH children with small blood volumes), the use of therapeutic plasmapheresis (which is more widely available) may be considered	3 C
			• Diet and drug therapy to lower LDL-C should be continued during treatment with lipoprotein apheresis	1 A
			• Lipoprotein apheresis should be carried out using established techniques and procedures at a frequency of once per wk or	1 A

ID/ reference	Type of studies included in a systematic evidence summary; Timeframe of the search and data sources	Description of recommendation (certainty of evidence) categorization	Specific recommendations provided on screening, diagnosis and management of lipid disorders	Strength of recommendation/ certainty of evidence
			every 2 wk, according to feasibility, patient preferences and achieved plasma LDL-C targets	
			• The efficacy of lipoprotein apheresis should be estimated as the time-averaged mean plasma LDL-C concentration between sequential procedures using the Kroon formula, as applicable to HeFH and HoFH	1 B
			• The frequency of lipoprotein apheresis and intensity of combination drug therapy, including use of a PCSK9 inhibitor (injected subcutaneously immediately after apheresis), should be adjusted according to achieved LDL-C targets (see 6.4)	1 B
			• Reduction in the frequency, or discontinuation, of lipoprotein apheresis may be considered when combination therapy with a PCSK9 inhibitor achieves an LDL-C well below the recommended targets	3 C
			• The efficacy, tolerability and safety of lipoprotein apheresis, as well as its impact on the quality of life of patients, should be reviewed every few months or as clinically indicated	1 B
			• The effect of lipoprotein apheresis on progression of ASCVD should be monitored in FH patients, as clinically indicated, using appropriate imaging modalities, including computed tomography coronary angiography (CTCA), carotid ultrasonography and echocardiography (for aortic valve and root involvement), as well as with exercise stress testing or functional cardiac imaging	1 B
			• Lomitapide and evinacumab may be considered, via special access or compassionate use schemes, as an adjunctive to diet and other drugs, to further lower plasma LDL-cholesterol in HoFH on lipoprotein apheresis, particularly in patients who have two LDL-receptor null alleles	3 B
			• Orthotopic liver transplantation should be considered for younger patients with HoFH who have rapid progression of ASCVD or aortic stenosis, who cannot tolerate lipoprotein apheresis (see 8.13), or whose plasma LDL-C cannot be adequately lowered with diet, drug treatment and lipoprotein apheresis	2 C
			ORGANISATION AND DEVELOPMENT OF CARE	

ID/ reference	Type of studies included in a systematic evidence summary; Timeframe of the search and data sources	Description of recommendation (certainty of evidence) categorization	Specific recommendations provided on screening, diagnosis and management of lipid disorders	Strength of recommendation/ certainty of evidence
			• The design and implementation of models of care for FH should be based on the foundational principles of public health, as well as precision and preventative medicine	1 A
			• Health care pathways should be developed to meet the needs of local, regional and remote communities, and their acceptability to health consumers and health care professionals (including primary care), as well as their cost-effectiveness and value, should be reviewed regularly	1 C
			• Specialist services should be designed to cover a broad continuum of care for all patients with FH, encompassing both public and private sectors, and should employ multi-disciplinary strategies that are closely integrated with primary care	1 C
			• Specialist care should have access to lipidology, cardiology, endocrinology, paediatric, genetic, imaging, transfusion medicine, nursing, dietetic, psychology, pharmacy practice, pathology and telehealth services	1 C
			• General practice is central to the continuity of care of all FH patients and their families and should accordingly be actively involved in screening, diagnosis, supporting families, shared care with other specialties, managing cholesterol-lowering medication and multi-morbidities, and implementing context-specific models of care for FH	1 C
			• Cascade testing and risk notification should ideally be undertaken by trained staff and coordinated by a centralised service that is well-resourced (e.g. includes clinical and allied health staff, information technology and statistical support, telemedicine and educational facilities)	1 A
			• Cascade testing in primary care should be supported by adequate capacity and infrastructure and collaborate closely with a centralised service	1 C
			• Well controlled and lower complexity patients should, in most cases, be managed in primary care	2 C
			• Less well-controlled and higher complexity patients should be managed by specialists with expertise in the management of FH, with the option of shared management with primary care	1 C

ID/ reference	Type of studies included in a systematic evidence summary; Timeframe of the search and data sources	Description of recommendation (certainty of evidence) categorization	Specific recommendations provided on screening, diagnosis and management of lipid disorders	Strength of recommendation/ certainty of evidence
			• All health care professionals involved in the care of FH should receive appropriate education and skills training in cardiovascular prevention, professional counselling and genomic medicine	1 C
			• Services should establish partnerships with academic and professional organisations to enhance teaching, training and research	1 C
			• The existing registry of patients and families (The FH Australasia Network Registry) should be maintained for clinical, research and audit purposes; it should be developed to include patient-centred capabilities, coverage of all health care services (including lipoprotein apheresis), and linkage to other clinical quality and outcomes registries	1 C
			• The national coding systems for FH should be employed in primary and specialist care to improve the precision of data acquisition and linkage, and their utilisation for audit, research and development of health policy	1 C
			• The design of adaptive models of care should be underpinned by a research agenda that includes population and basic science, clinical research, patient-centred research, and implementation strategies	1 A
			• An advocacy and support group of patients and families should be established for enhancing public, government and health care provider awareness, as well as for improving the total quality of care of FH	1 B

Abbreviation: Agency for Healthcare Research and Quality, AHRQ; Atherosclerotic cardiovascular disease ASCVD; Evidence-based Practice Centers, EPCs; Coronary artery disease, CAD; Controlled clinical trials, CCTs; familial hypercholesterolemia, FH; Homo/ Heterozygous FH, HoFH/ HeFH; low-density lipoprotein cholesterol, LDL-C; Meta-analysis, MA; Myocardial infarction, MI; Randomized controlled/clinical trials, RCTs; Systematic review, SR; The US Preventive Services Task Force, USPSTF; years, y

1.4. Ergebnisse zur Übernahme der Empfehlung zum Kaskadenscreening von NICE 2019

Die Wirksamkeit des Kaskadenscreenings, die in der Überprüfung der SÜ von PICO 2 nicht behandelt wurde, wurde in der SÜ der aktuellen Leitlinien (PICO 1) adressiert. Die NICE-Leitlinie 2019 untersuchte systematisch die klinische sowie gesundheitsökonomische Effektivität dieser Screeningstrategie für FH (39). Im Folgenden wurde die Evidenzzusammenfassung der klinischen Wirksamkeit des Kaskadenscreenings aufgeführt.

Gemäß PICO-Schema definierte die NICE-Arbeitsgruppe folgende Kriterien für die Überprüfung eines direkten und indirekten, einschließlich reversen, Kaskadenscreening:

- Population: Personen jeden Alters, die durch Kaskadenscreening identifiziert wurden
- Intervention: Kaskadenscreening
- Vergleich: Kein systematische Fallidentifikation
- Ergebnisse: (i) Sensitivität und Spezifität zur Erkennung von Personen mit FH; (ii) diagnostische Güte, die als Anteil der identifizierten Personen an der Gesamtzahl der untersuchten Personen definiert wurde; (iii) Teilnahmequote.

Die NICE-Arbeitsgruppe hat 14 Studien (Fallstudien und Kohortenstudien) zum Kaskadenscreening identifiziert und in die Evidenzbewertung eingeschlossen: 7 Studien zum direkten Kaskadenscreening, 2 zum indirekten Kaskadenscreening, 2 Studien mit einer Kombination beider Verfahren sowie 3 Studien ohne Angabe der verwendeten Methode. Die Studien unterschieden sich in den klinischen bzw. genetischen Kriterien für die Diagnosestellung einer FH. Die Tabelle 5 zeigt die Evidenzprofile zur diagnostischen Güte des Kaskadenscreenings, übernommen aus der NICE-Leitlinie 2019.

Tabelle 5: Evidenzprofile für die diagnostischen Güte des Kaskadenscreenings (vom NICE 2019 (39) übernommen)

Faktoren der Qualität der Evidenz							Anzahl der Probanden		Median (Range)	Qualität der Evidenz[1]
Studien-anzahl	Studiendesign	Studien-Limitationen	Inkonsistenz	Indirektheit	Fehlende Genauigkeit	Andere Faktoren	N mit FH	N getestet		
Endpunkt: Diagnostische Güte der klinischen Diagnose für FH im *direkten* Kaskadenscreening bei Erwachsenen mit Simon Broome (SB), Dutch Lipid Clinic Network (DLCN) Kriterien										
2 (40, 41)	1 Fallserienstudie, 1 prospektive Kohorte	sehr schwer-wiegend[2]	nicht-anwendbar[3]	nicht schwer-wiegend	Bewertung nicht möglich[4]	keine	133	405	6,0 – 59,0% [5]	⊕○○○ Sehr niedrig
Endpunkt: Diagnostische Güte der klinischen Diagnose einer FH im *indirekten* Kaskadenscreening bei Erwachsenen mit MEDPED- oder andere klinische Diagnosekriterien										
2 (42, 43)	2 Fallserienstudien	sehr schwer-wiegend[6]	nicht-anwendbar[3]	nicht schwer-wiegend	Bewertung nicht möglich[4]	keine	289	776	30,5 -37,9% [5]	⊕○○○ Sehr niedrig
Endpunkt: Diagnostische Güte der klinischen Diagnose für FH im *direkten und indirekten* Kaskadenscreening bei Erwachsenen mit Simon Broome (SB)-Kriterien										
2 (44, 45)	2 prospektive Kohorte	schwer-wiegend[7]	nicht-anwendbar[3]	nicht schwer-wiegend	Bewertung nicht möglich[4]	keine	440	1879	14,7 -57,5% [5]	⊕⊕○○ Niedrig
Endpunkt: Diagnostische Güte der *direkten* genetischen Kaskadentestung										
5 (46-50)	4 Fallserienstudien, 1 prospektive Kohorte	sehr schwer-wiegend[8]	nicht-anwendbar[3]	schwer-wiegend[9]	Bewertung nicht möglich[4]	keine	2636	7144	37,5% (11,4 -51,4%)	⊕○○○ Sehr niedrig

1 Unter Qualität der Evidenz wird die studienübergreifende endpunktbezogene Qualität der Evidenz verstanden, Anwendung des GRADE Ansatzes.

2 Taylor (1993) untersuchte ausschließlich eine Kinderpopulation; es wurden keine standardisierten Diagnosekriterien (z.B. DLCN) verwendet, sondern lediglich klinische Kriterien. Bei Taylor (1993) ist unklar, ob alle Störfaktoren identifiziert wurden und ob die Nachverfolgung vollständig war. Bhatnagar (2000) ist eine Fallserienstudie und beginnt daher mit niedriger Qualität.

3 Daten aus den Studien wurden nicht gepoolt, daher ist die Bewertung für Inkonsistenz nicht anwendbar und keine Herabstufung vorgenommen.

4 Die Genauigkeit der Ergebnisse konnte nicht formal bewertet werden, da nur Median und Range berichtet wurden. Eine Herabstufung um eine Stufe erfolgte aufgrund der daraus resultierenden Unsicherheit hinsichtlich der Genauigkeit der Schätzung.

5 Wenn nur 2 Studien einen Endpunkt berichten, wird nur die Range angegeben, da der Median aus zwei oder weniger Studien nicht berechnet werden kann.

6 Leren (2008) nimmt an, dass alle Personen mit niedrigem Serumcholesterin keine klinische FH hatten, berücksichtigt jedoch nicht jene, die zum Zeitpunkt der Testung lipidsenkende Therapie erhielten. Es wurde bewertet, dass diese Einschränkungen die Ergebnisse nicht beeinflussten, da die Ergebnisse nicht an den Extremwerten der Range lagen. PCSK9-Mutationen wurden nicht getestet. Leren (2008) und Marks (2006) sind beides Fallserienstudien und beginnen daher mit einer niedrigen Qualitätsbewertung.

7 Hadfield (2009) enthält keine Daten zu bekannten FH-Erkrankungen bei Verwandten ersten Grades; diese wurden in der Studie nicht eingeschlossen

8 Vier Studien, die zu diesem Endpunkt beitrugen, waren Fallserien und eine war eine prospektive Kohortenstudie, daher insgesamt niedrige Qualität.

9 Thorsson (2003) untersuchte eine indirekte Population; diese Studie wurde in Island unter Verwendung von Familienverfolgungsmethoden durchgeführt, die auf die britische Bevölkerung nicht übertragbar sind. Bhatnagar (2000) war eine Fallserienstudie und beginnt daher mit niedriger Qualität.

Faktoren der Qualität der Evidenz							Anzahl der Probanden		Median (Range)	Qualität der Evidenz[1]
Studien-anzahl	Studiendesign	Studien-Limitationen	Inkonsistenz	Indirektheit	Fehlende Genauigkeit	Andere Faktoren	N mit FH	N getestet		
Endpunkt: Diagnostische Güte der *indirekten* genetischen Kaskadentestung										
1 (43)	1 Fallserienstudie	sehr schwer-wiegend[6]	nicht-anwendbar[3]	nicht schwer-wiegend	Bewertung nicht möglich[4]	keine	808	1805	44,8%	⊕◯◯◯ Sehr niedrig
Endpunkt: Diagnostische Güte der *direkte und indirekten* genetischen Kaskadentestung										
1 (45)	1 prospektive Kohorte	nicht schwer-wiegend	nicht-anwendbar[3]	nicht schwer-wiegend	Bewertung nicht möglich[4]	keine	359	642	55,9%	⊕⊕⊕◯ Moderat
Endpunkt: Diagnostische Güte der genetischen Kaskadentestung (Methode unbekannt)										
2 (51, 52)	1 Fallserienstudie, 1 prospektive Kohorte	sehr schwer-wiegend[10]	nicht-anwendbar[3]	sehr schwer-wiegend[10]	Bewertung nicht möglich[4]	keine	958	2910	32,8 -33,9% [5]	⊕◯◯◯ Sehr niedrig
Endpunkt: Teilnahmerate (Uptake rate) am *direkten* Kaskadenscreening: Indexpersonen										
3 (41, 48)	1 Fallserienstudien, 2 prospektive Kohorten	sehr schwer-wiegend[9]	nicht-anwendbar[3]	nicht schwer-wiegend	Bewertung nicht möglich[4]	keine	1208	1557	84,1% (69,1 -98,9%)	⊕◯◯◯ Sehr niedrig
Endpunkt: Teilnahmerate (Uptake rate) am *direkten* Kaskadenscreening: Verwandten der Indexpersonen										
2 (40, 41)	1 Fallserienstudie, 1 prospektive Kohorte	sehr schwer-wiegend[2]	nicht-anwendbar[3]	nicht schwer-wiegend	Bewertung nicht möglich[4]	keine	563	582	84,1 -98,9% [5]	⊕◯◯◯ Sehr niedrig
Endpunkt: Teilnahmerate (Uptake rate) am *indirekten* Kaskadenscreening: Verwandten der Indexpersonen										
1 (43)	1 Fallserienstudie	sehr schwer-wiegend[6]	nicht-anwendbar[3]	nicht schwer-wiegend	Bewertung nicht möglich[4]	keine	1805	2474	73,0%	⊕◯◯◯ Sehr niedrig
Endpunkt: Teilnahmerate (Uptake rate) am *direkten* und *indirekten* Kaskadenscreening: Verwandten der Indexpersonen										
1 (53)	1 prospektive Kohorte	schwer-wiegend[7]	nicht-anwendbar[3]	nicht schwer-wiegend	Bewertung nicht möglich[4]	keine	1494	2292	65,2%	⊕⊕◯◯ Niedrig

10 Vergotine (2001) wurde in einer südafrikanischen Population durchgeführt und untersuchte afrikanische Gründermutationen; unklar, ob dies auf die britische Bevölkerung übertragbar ist. Lee (1998) führte keine vollständige genetische Testung durch, sondern testete nur auf LDLR-Gen-Mutationen. Vergotine (2001) war eine Fallserienstudie und beginnt daher mit niedriger Qualität.

2. PICO-Frage 2 – Welchen Nutzen und/oder Schäden haben ein universelles Screening oder ein selektives Screening auf familiäre Hypercholesterinämie oder multifaktorielle Dyslipidämie im Kindes- und Jugendalter im Vergleich zu keinem Screening?

2.1. Fragestellung und Zielsetzung

Die Fragestellung nach dem PICO-Schema lautet „***Welchen Nutzen und/oder Schäden haben ein universelles Screening oder ein selektives Screening auf familiäre Hypercholesterinämie oder multifaktorielle Dyslipidämie im Kindes- und Jugendalter im Vergleich zu keinem Screening?***“ (5)

Das Ziel der vorliegenden systematischen Übersichtarbeit (SÜ) ist die Zusammenfassung und Bewertung der Evidenz aus SÜ zum potenziellen Nutzen und möglichen Schäden eines universellen oder selektiven Screenings auf familiäre Hypercholesterinämie (FH) oder multifaktorielle Dyslipidämie (MFD) bei Kindern und Jugendlichen im Vergleich zu keinem Screening.

2.2. Methodik

Das Protokoll dieser SÜ wurde im PROSPERO unter der Registernummer CRD42024536209 registriert.

2.2.1. Einschlusskriterien

1. Erkrankung

Die vorliegende Überprüfung fokussiert auf die Früherkennung einer familiären Hypercholesterinämie (FH) sowie einer multifaktoriellen Dyslipidämie (MFD) (5). Der Begriff „multifaktorielle Dyslipidämie“ bezeichnet eine Dyslipidämie mit abnormalen Lipidkonzentrationen, die nicht auf eine familiäre Hypercholesterinämie zurückzuführen sind (5). Multifaktorielle Dyslipidämien bei Kindern und Jugendlichen können mit Umweltfaktoren wie einer übermäßigen Aufnahme vom gesättigten Fett, einer kohlenhydratreichen Ernährung, die hauptsächlich Zucker enthält, und einem langen Sitzverhalten in Verbindung gebracht werden, mit oder ohne eine geerbte Komponente (5).

**) Multifactorial dyslipidemia (MFD) refers to “dyslipidemias involving abnormal lipids that are not FH. Multifactorial dyslipidemia in children and adolescents may be associated with environmental factors, such as excessive intake of saturated fat, high carbohydrate diets containing principally simple sugars, and sedentary lifestyle, with or without an inherited component”* (5).

2. Population

In dieser Untersuchung wurden SÜ mit asymptomatischen Kindern und Jugendlichen (< 18 Jahre) ohne eine zuvor bestätigte Diagnose von Fettstoffwechselstörung jeglicher Art aufgenommen. Die SÜ, die sowohl an Erwachsenen als auch an Kindern durchgeführte Studien enthalten und Kinder und Jugendliche als eine der jeweiligen Populationsuntergruppen bewertet, wurden berücksichtigt.

3. Prüf- und Vergleichsintervention

Die zu prüfende Intervention umfasst ein universelles oder selektives Screening (durch Testung der Lipidkonzentration im Serum oder Plasma, Testung der Lipoprotein- und/oder Apoprotein-Konzentrationen, und/oder genetische Testung) zur Früherkennung von FH oder MFD bei Kindern und Jugendlichen im Rahmen regelmäßiger Vorsorgeuntersuchungen in der primären (pädiatrischen) Versorgung oder in anderen Settings, z. B. in den Gemeinschafts- oder Schuleinrichtungen.

Die SÜ, in den verschiedene Screening-Strategien (z. B. Kaskaden-Screening einschließlich universelles/populationsbasiertes Screening) in den jeweiligen Interventionsuntergruppen bewertet wurden, wurden berücksichtigt.

Als Vergleichsintervention galt kein universelles oder selektives Screening zur Früherkennung einer FH oder MFD.

4. Relevante Endpunkte

Für die Untersuchung wurden folgende patientenrelevante Endpunkte bezüglich potenziellen Nutzens und möglichen Schäden betrachtet.

Potenzielle Nutzen für jedes Alter umfassen:

- Verzögerung oder Risikoreduktion der Inzidenz von kardiovaskulären Ereignissen (z.B. Myokardinfarkt, Schlaganfall), kardiovaskuläre Mortalität und Gesamtmortalität.
- Verbesserung von Surrogatmarker wie Lipid-/Lipoprotein-Konzentrationen (TC, LDL-C, HDL-C, Non-HDL-C und Triglyceride, Apoprotein B) oder Atherosklerose-Marker (Intima-Medial-Dicke der Halsschlagader, Kalzium-Score und Autopsie-Befunde).

Mögliche Schäden in jedem Alter umfassen:

- Falsch-positive und falsch-negative Ergebnisse
- Überdiagnosen und Übertherapien
- Psychosoziale Auswirkungen von Überdiagnosen und Übertherapien, z. B. Angst und Stress vor weiteren Untersuchungen und unnötigen Therapien.

5. Studientypen

In dieser Untersuchung wurden SÜ und/oder Metaanalysen (MA) von randomisierten kontrollierten Studien (RCTs) und Cluster-randomisierten kontrollierten Studie (CCTs) sowie von Beobachtungsstudien (Kohortenstudien, longitudinale Studien, Registerstudien, Fall-

Kontroll-Studien) als geeignet betrachtet. In Frage kamen SÜ und/oder MA, die dem Prinzip der im Cochrane Handbook 2023 (54) festgelegten Kriterien für SÜ entsprechen. Die SÜ, die nicht alle wesentlichen Merkmale einer SÜ nach Cochrane Handbook 2023 (54) aufweisen, z. B. Rapid Review, Scoping Review, narrative Zusammenfassung oder umfassende Übersichtsarbeit, sowie solche mit unklarem methodischem Ansatz wurden ausgeschlossen.

Die SÜ als Evidenzbericht einer klinischen Leitlinie sowie SÜ aus Ländern mit niedrigem/mittlerem und hohem Einkommen und aus verschiedenen geografischen Regionen wurden ebenfalls berücksichtigt.

6. Publikationssprache

Die Publikationen müssen in englischer Sprache verfasst sein.

7. Zeitraum

Die Literaturrecherche wurde für den Zeitraum vom 01.01.2015 bis 10.04.2024 durchgeführt und gefolgt von einer laufenden Literaturüberwachung bis zur finalen Aktualisierung am 31.01.2025.

2.2.2. Informationsbeschaffung

1. Literaturrecherche

Im Rahmen der vorliegenden Untersuchung erfolgte eine systematische Literaturrecherche nach den relevanten SÜ und/oder MA in den bibliographischen Datenbanken MEDLINE (Ovid), EMBASE (Ovid) sowie der Cochrane Database of Systematic Reviews, die ab 01.01.2015 in englischer Sprache publiziert wurden. Die Suchstrategie umfasst die Begriffe, die FH und MFD, sowie Screening einschließlich universellem Screening, Massenscreening, bevölkerungsbasiertem Screening oder selektivem Screening und Fallidentifizierung, beschreiben. Die Literaturrecherche basiert sowohl auf standardisierte Schlüsselwörter (d. h. MeSH- und Emtree-Begriffe) als auch Freitextbegriffe. Zur Identifizierung relevanter SÜ und/oder MA wurden validierte Filter für SÜ der CADTH Search Filters Database 2024 (https://searchfilters.cadth.ca/link/33) angewendet. Die Suchbegriffe für FH oder MFD sowie Begriffe für das universelles Screening wurden aus der SÜ von Giurgius-Blake et al. (5) adaptiert.

Zusätzlich wurde eine manuelle Suche in den Referenzenverzeichnis der eingeschlossenen SÜ und in ausgewählten relevanten wissenschaftlichen Zeitschriften durchgeführt, um SÜ und/oder MA zu identifizieren.

Eine fortlaufende Literaturüberwachung wurde seit dem letzten Suchdatum bis voraussichtliche Ende März 2025 eingerichtet, indem E-Mail-Benachrichtigungen in der Ovid-Plattform aktiviert wurden, um über neue Veröffentlichungen informiert zu werden. Darüber hinaus wurden die Leitlinienmitglieder gebeten, die geplante bzw. laufende Studien sowie

relevante Veröffentlichungen zur Fragestellung weiterzuleiten, damit diese in dieser Überprüfung berücksichtigt und bewertet werden können.

2. Literaturselektion

Das Literaturselektion wurden von zwei unabhängigen Personen durchgeführt. Nur SÜ and/oder MA, die alle vorgegebenen Einschlusskriterien und keine Ausschlusskriterien erfüllen, wurden ausgewählt. Jede Diskrepanz, Unklarheit oder Unstimmigkeit wurde durch Diskussion oder mit Beitrag einer dritten Person aufgelöst.

3. Datenextraktion

Zwei Personen extrahierten unabhängig Daten aus den eingeschlossenen SÜ. Im Falle von Diskrepanzen wurde diese durch Diskussion und mit Beitrag einer dritten Person geklärt. Bei unklaren Daten wurde auf einzelne Studien der eingeschlossenen SÜ überprüft.

Die Datenextraktion umfasst grundlegende Merkmale der eingeschlossenen SÜ wie Titel, Autoren, und Jahr der Veröffentlichung, Datenquellen und Zeitrahmen der Literatursuche. Zusätzlich extrahierten wir die Forschungsfrage(n) nach PICO-Schema einschließlich Studienpopulation (z. B. Altersspanne); Interventionen (Art des Screenings, Art der Testung zur Identifizierung von Fettstoffwechselstörungen, die in den Studien durchgeführt wurden); relevante berichtete Endpunkte; Studientypen der eingeschlossenen Studien, die in Betracht kamen und in die eingeschlossenen SÜ aufgenommen wurde.

Wir zielen darauf, falls Evidenz verfügbar ist, die Ergebnisse der eingeschlossenen SÜ als gepoolte Effektschätzer einer Meta-Analyse pro Endpunkt zu extrahieren. Darunter sind z. B. mittlere Unterschiede (MDs) oder standardisierte mittlere Unterschiede (SMD), Risiko Ratio (RR) oder Odds Ratio (OR) mit 95 % Konfidenzintervallen (KI); die Anzahl der in den gepoolten Effektschätzer einbezogenen Studien und Studienteilnehmer; Maße der Heterogenität (z. B. I2); Anzahl der gescreenten Patienten mit 95 % KI, die für einen positiven Nutzen bzw. eine negative Folge erforderlich sind. Falls keine Metaanalyse durchgeführt wurde, sind auf Studienebene die narrativ berichteten Daten pro Endpunkt anzugeben. Im Anschluss werden die Evidenzstärke nach Bewertungskriterien von Grading of Recommendations Assessment, Development, and Evaluation (GRADE) für die relevanten Endpunkte extrahiert und berichtet.

Wir verwendeten die Plattform des Clinical Guidelines Service (CGS) (https://www.guideline-service.de/) zur Literaturselektion.

2.2.3. Informationssynthese

Unser Ziel war es, die Ergebnisdaten so darzustellen, wie sie von den Autoren der eingeschlossenen SÜ berichtet wurden. Sollte jedoch unsere Forschungsfrage durch die vorhandenen Auswertungen in den identifizierten SÜ nicht vollständig beantwortet werden können, wurde eine erneute Bewertung der Ergebnisdaten aus den in den SÜ enthaltenen Einzelprimärstudien in Betracht gezogen.

Um eine Doppelzählung von Ergebnisdaten zu vermeiden, haben wir alle eingeschlossenen SÜ im Hinblick auf die Überschneidung der Primärstudien in einer Referenzmatrix erstellt, die eine visuelle Darstellung der Überschneidung präsentiert. Wenn eine Überschneidung der Evidenz festgestellt wurde, priorisierten wir für die Informationssynthese und Datenextraktion diejenigen SÜ, die am aktuellsten, von höchster methodischer Qualität (nach Bewertungskriterien von AMSTAR 2-Instrument) und für die Beantwortung unserer Forschungsfrage am relevantesten sind.

Eine narrative Zusammenfassung der Merkmale zur Charakterisierung der eingeschlossenen SÜ und deren verfügbaren relevanten Ergebnisse wurde sowohl in Textform als auch in tabellarischer Form bereitgestellt.

Bezüglich der Analyse der Untergruppen haben wir auf dem Studienebene die in den eingeschlossenen SÜ durchgeführten Untergruppenanalyse berücksichtigt, falls Evidenz verfügbar ist. Auf der Ebene der SÜ wurden Untergruppenanalysen basierend auf dem Studientypen (SÜ von RCTs vs. SÜ von nicht-randomisierten klinischen Studien/Beobachtungsstudien) berücksichtigt.

2.2.4. Informationsbewertung

Die methodische Qualität jeder SÜ wurde anhand des AMSTAR-2-Instruments (55) evaluiert. Im Rahmen der Bewertung wurden 16 Fragen aus sieben Bereichen beantwortet, wobei es sich um folgende handelte: Protokoll, Forschungsstrategie, Datenextraktion, Auswahl der Studien, Datensynthese, Bewertung des Verzerrungspotenzials und Publikationsverzerrung (55). Die Beantwortung der Fragen erfolgt anhand der folgenden Kategorien: „Ja“ (1 Punkt), „Nein“ (0 Punkte), „Ich kann nicht beantworten“ (0 Punkte) oder „Nicht zutreffend“ (keine Bewertung). Die Gesamtbewertung der eingeschlossenen SÜ wurde in Abhängigkeit von der Anzahl und dem Ausmaß festgestellter methodischer Mängel bzw. Schwäche als „hohe“, „mäßige“, „geringe“ oder „kritisch geringe“ Qualität eingestuft (55), wie folgt:

- Hohe Qualität bei keinen oder einer nicht-kritischen Schwäche. Eine SÜ mit hoher Qualität bietet eine präzise und umfassende Zusammenfassung der Ergebnisse der untersuchten Studien.
- Moderat Qualität bei mehr als einer nicht-kritischen Schwäche. Eine SÜ mit moderater Qualität hat mehrere Schwächen, aber keine kritischen Mängel und könnte eine zutreffende Zusammenfassung der untersuchten Studien liefern.
- Niedrige Qualität bei einer kritischen Mängel, mit oder ohne nicht-kritische Schwächen. Die SÜ mit niedriger Qualität weist einen kritischen Mangel auf und könnte keine akkurate Zusammenfassung der untersuchten Studien liefern.
- Kritisch niedrige Qualität bei mehr als eine kritische Mängel. Die SÜ mit kritisch niedriger Qualität hat mehrere kritische Mängel und sollte nicht als verlässliche Quelle für eine umfassende Zusammenfassung der untersuchten Studien betrachtet werden.

Die Bewertung der methodischen Qualität der eingeschlossenen SÜ erfolgte durch zwei voneinander unabhängige Personen mithilfe des AMSTAR-2-Instruments. Sollten Diskrepanzen, Unklarheit, oder Unstimmigkeiten in der Bewertung auftreten, werden diese durch Diskussion und den Beitrag einer dritten Person aufgelöst.

2.3. Details der Ergebnisse

2.3.1. Informationsbeschaffung und Auswahl der relevanten SÜ

Die **Abbildung 2** zeigt das Ergebnis der systematischen Literaturrecherche in den bibliografischen Datenbanken einschließlich MEDLINE (Ovid), EMBASE (Ovid), und Cochrane library for systematic review, und der Studienselektion. Die Suchstrategien für die Literaturrecherche in den bibliografischen Datenbanken und relevanten wissenschaftlichen Zeitschriften sind im **Anhang C** aufgeführt. Die letzte Suche fand am 10.04.2024 statt.

Die durchgeführte Recherche für den Zeitraum vom 01.01.2015 bis zum 10.04.2024 ergab insgesamt 4069 Treffer, nachdem die Duplikate ausgeschlossen wurden. Unter den identifizierten Treffern befanden sich 19 SÜ, die als potenziell relevant eingestuft wurden. Nach Durchsicht der Volltextartikel wurden fünf SÜ mit acht Dokumenten (5, 56-59) für die Aufnahme in diese Überprüfung (**Abbildung 2**) identifiziert. Im Rahmen der Volltextselektion wurden 14 SÜ ausgeschlossen, da sie die definierten Einschlusskriterien nicht erfüllten (**Tabelle 6**). Die Referenzen, die aus Volltextselektion in dieser Überprüfung eingeschlossen wurden, befinden sich im **Anhang D.**

Tabelle 6: PICO-Frage 2 - Übersicht der ausgeschlossenen Publikationen

Ausschlussgründen	Referenzen
Kongressabstrakt (n=1)	(60)
Duplizierte Reporte (n=3)	(61-63)
Keine SÜ oder unklare Methodik (n=7)	(3, 63-69)
Nicht relevante Outcomes (n=2)	(70, 71)
Nicht relevante oder keine Intervention (n=3)	(68, 71, 72)

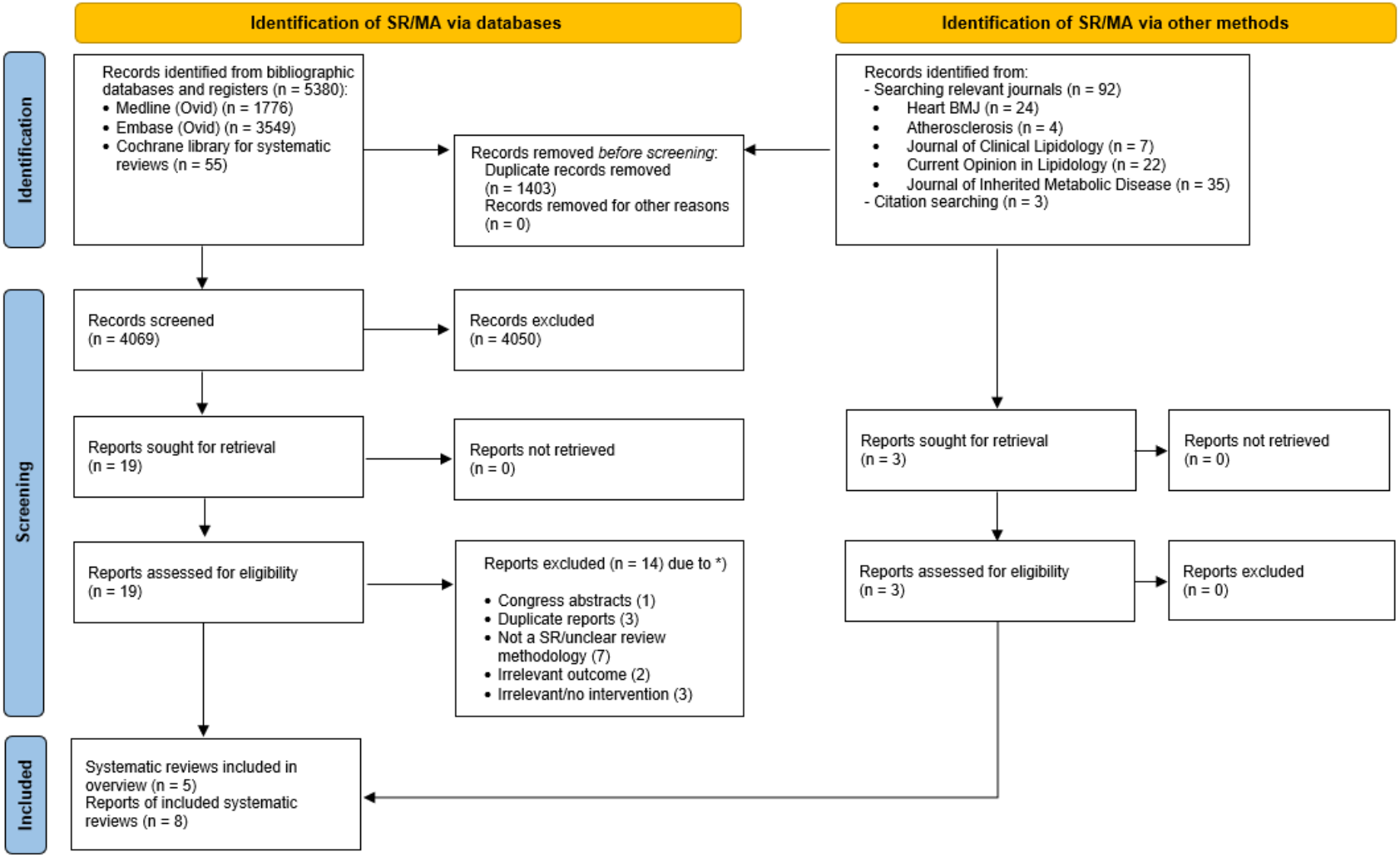


Abbildung 2: PICO-Frage 2 - Flussdiagramm zur Identifizierung und Auswahl von systematischen Übersichten

*) Einige SÜ wurden aus mehr als einem Grund ausgeschlossen. Source: Page MJ, et al. BMJ 2021;372:n71. doi: 10.1136/bmj.n71.

2.3.2. Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen SÜ

Die Charakteristika der in diese Bewertung eingeschlossenen SÜ werden in der **Tabelle 7** beschrieben. Insgesamt wurden fünf SÜ veröffentlicht zwischen 2015 und 2023 einbezogen, von denen vier aus den Vereinigten Staaten (USA) stammen (5) (56, 57, 59) und eine von der Cochrane Collaboration veröffentlicht wurde (Cochrane Review) (58). Drei von fünf SÜ dienten als Evidenzbericht und wurden im Rahmen der Leitlinie „Screening for Lipid Disorders in Children and Adolescents“ durch US Preventive Services Task Force (USPSTF) erstellt und publiziert (5, 56, 57).

Die Zielgruppe in den eingeschlossen SÜ umfasst asymptomatische Kinder und Jugendliche im Alter von 0 bis 20 Jahren (5, 56, 57), jünger als 18 Jahre alt (59) oder Personen bei jedem Alter (58) ohne bekannte primäre oder sekundäre Dyslipidämie. Die fünf eingeschlossenen SÜ beinhalteten ein universelles oder selektives Screening durch Testung der Lipidkonzentration im Serum als Prüfintervention, während der Vergleichsintervention kein Screening oder die übliche Regelversorgung war.

Die zuletzt veröffentlichte SÜ stammt von Guirguis-Blake et al. und basiert auf der letzten Suche am 16.05.2022 und einer Literaturüberwachung bis zum 24.03.2023. Die SÜ von Guirguis-Blake et al. (2023) stellt eine Aktualisierung der SÜ von Lozano et al. (2016) dar, die dieselbe Fragestellung behandelt (**Tabelle 7**). Der Unterschied besteht darin, dass in der SÜ von Lozano et al. (2016) mehrere Studientypen, sowohl RCTs als auch CCTs, Kohortenstudien und SÜ mit fairer oder guter Qualität gemäß den spezifischen Kriterien der USPSTF als geeignet zur Bewertung von dem Nutzen eines universellen oder selektiven Screenings auf FH oder MFD bei Kindern und Jugendlichen im Vergleich zu keinem Screening in Betracht kamen, während in der SÜ von Guirguis-Blake et al. ausschließlich RCTs und CCTs einbezogen wurden.

Tabelle 7: PICO-Frage 2 – Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen SÜ

Review ID	Data sources, timeframe & last date of the search	Research question(s)/ aim of the SR	Types of studies (Eligible/ Included)	Population (Eligible/as in included studies)	Interventions (Eligible/as in included studies)	Comparison (Eligible/ as in included studies)	Reported outcomes (Of interest/ as in included studies)	Conclusions
Guirguis-Blake 2023 (5)	***Data sources:*** MEDLINE, Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL), studies in the prior reviews, reference lists of related systematic reviews, Clinicaltrials.gov ***Time frame:*** 01.01.2016-24.03.2023	***Screening benefits:*** Does screening for familial hypercholesterolemia (FH) or multifactorial dyslipidemia (MFD)*) in asymptomatic children and adolescents delay or reduce the incidence of health outcomes (e.g., CVD events or mortality) or improve intermediate outcomes (e.g., serum lipid levels and atherosclerotic markers) in children, adolescents, or adults? ***Screening harms:*** What are the harms of screening for FH or multifactorial dyslipidemia in children and adolescents?	***Eligible:*** ***Screening benefits:*** Fair or good quality (according to design- specific USPSTF citeria) RCTs, CCTs ***Screening harms:*** Fair or good quality (according to design- specific USPSTF criteria) RCTs, CCTs, cohort studies, observational studies ***Included:*** No studies included	***Eligible:*** Asymptomatic children and adolescents ≤20 years of age at time of screening without known dyslipidemia, diagnosis associated with secondary dyslipidemia **), established family history of FH ***Included:*** No studies included	***Eligible:*** • Universal or selective serum lipid screening (screening with non-fasting or fasting serum lipid tests typically ordered in primary care) • Excluding genetic screening alone or cascade screening ***Included:*** No studies included	***Eligible:*** No screening or usual care ***Included:*** No studies included	***Screening benefits of interest:*** • Health outcomes: myocardial infarction, ischemic stroke, CVD mortality, all-cause mortality • Intermediate outcomes: serum lipid concentrations (TC, LDL-C, HDL-C, and non–HDL- C, TG), atherosclerosis markers (carotid intima-media thickness, calcium score, pathological findings), BMI • Behavioral intermediate outcomes: physical activity, sedentary behavior, dietary intake (for behavioral counseling interventions only)	No direct evidence on the benefits or harms of pediatric lipid screening was identified.

Review ID	Data sources, timeframe & last date of the search	Research question(s)/ aim of the SR	Types of studies (Eligible/ Included)	Population (Eligible/as in included studies)	Interventions (Eligible/as in included studies)	Comparison (Eligible/ as in included studies)	Reported outcomes (Of interest/ as in included studies)	Conclusions
							Screening harms of interest: • Psychosocial effects • Overdiagnosis • False positives/negatives ***Included:*** No studies included	
Lozano 2016 (56)	***Data sources:*** MEDLINE, Cochrane Central Register of Controlled Trials, and PubMed (additionally BMJ Clinical Evidence, Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health, Database of Abstracts of Reviews of Effects, Health Technology Assessment (Centre for Reviews and Dissemination), Institute for Clinical Systems Improvement, Institute of Medicine, and National Institute for Health and Clinical Excellence, ClinicalTrials.gov.	***Screening benefits:*** Does screening for FH in asymptomatic children and adolescents delay or reduce the incidence of myocardial infarction or stroke in adulthood? Does screening for FH in asymptomatic children and adolescents improve intermediate outcomes (i.e., reduce lipid concentrations or reverse or slow the progression of atherosclerosis) in	***Eligible:*** ***Screening benefits:*** Fair or good quality (according to design- specific USPSTF criteria) RCTs, CCTs, cohort studies, systematic reviews ***Screening harms:*** Fair or good quality (according to design- specific USPSTF criteria) RCTs, CCTs, cohort studies, systematic reviews, observational studies, systematically selected case series ***Included:*** No studies included	***Eligible:*** Asymptomatic children and adolescents ages 0 to 20 years at time of screening without known dyslipidemia, diagnosis associated with secondary dyslipidemia†, established family history of FH ***Included:*** No studies included	***Eligible:*** • Universal or selective screening based on family history • Screening intervention with lipid panel (fasting or non-fasting lipid measurement, total or LDL cholesterol alone or in combination with HDL cholesterol) • Excluding genetic screening alone or cascade screening ***Included:*** No studies included	***Eligible:*** No screening or usual care ***Included:*** No studies included	***Screening benefits of interest:*** • Myocardial infarction • Ischemic stroke • Lipid concentrations (total and LDL cholesterol) • Atherosclerosis markers (carotid intima–media thickness, calcium score, pathological findings) ***Screening harms of interest:*** All harms (e.g., false-positive or false-negative results,	Screening can detect FH in children. No evidence for the effect of screening for FH in childhood on lipid concentrations or cardiovascular outcomes in adulthood, or on the long-term benefits or harms of beginning lipid-lowering treatment in childhood.

Review ID	Data sources, timeframe & last date of the search	Research question(s)/ aim of the SR	Types of studies (Eligible/ Included)	Population (Eligible/as in included studies)	Interventions (Eligible/as in included studies)	Comparison (Eligible/ as in included studies)	Reported outcomes (Of interest/ as in included studies)	Conclusions
	Studies included in a previous USPSTF report, reference lists of relevant studies/SR/MA; relevant articles solicited from expert reviews ***Time frame:*** 01.01.2005-02.06.2015	childhood and adolescence? ***Screening harms:*** What are the harms of screening for FH in children and adolescents?					psychosocial effects, overdiagnosis) ***Included:*** No studies included	
Lozano 2016 (57)	MEDLINE, Cochrane Central Register of Controlled Trials, and PubMed Additional sources: BMJ Clinical Evidence, Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health, Database of Abstracts of Reviews of Effects, Health Technology Assessment (Centre for Reviews and Dissemination), Institute for Clinical Systems Improvement, Institute of Medicine, and National Institute for Health and Clinical Excellence, ClinicalTrials.gov.	***Screening benefits:*** Does screening for multifactorial dyslipidemia in asymptomatic children and adolescents delay or reduce the incidence of myocardial infarction or stroke in adulthood? Does screening for multifactorial dyslipidemia in asymptomatic children and adolescents improve intermediate outcomes (i.e., improve lipid	***Eligible:*** ***Screening benefits:*** Fair or good quality (according to design- specific USPSTF criteria) RCTs, CCTs, and systematic reviews ***Screening harms:*** Fair or good quality (according to design- specific USPSTF criteria) RCTs, CCTs, systematic reviews, cohort studies, observational studies, systematically selected case-series, and qualitative studies ***Included:*** No studies included	***Eligible:*** Asymptomatic children and adolescents ages 0 to 20 years without known dyslipidemia, diagnosis associated with secondary dyslipidemia**), established family history of FH ***Included:*** No studies included	***Eligible:*** • Universal or selective screening strategy (e.g., screening based on body mass index) • Lipid panel (fasting or non-fasting lipid measurement, total or LDL cholesterol alone or in combination with other lipid markers) • Excluding genetic screening alone or cascade screening ***Included:*** No studies included	***Eligible:*** No screening or usual care ***Included:*** No studies included	***Screening benefits of interest:*** • Myocardial infarction • Ischemic stroke • Lipid levels (total, LDL, HDL, and non-HDL cholesterol; triglycerides) • Atherosclerosis markers (carotid intima–media thickness, calcium score, pathological findings) ***Screening harms of interest:*** All harms (e.g., false-positive or false-negative results,	No direct evidence identified for benefits or harms of childhood screening or treatment on outcomes in adulthood.

Review ID	Data sources, timeframe & last date of the search	Research question(s)/ aim of the SR	Types of studies (Eligible/ Included)	Population (Eligible/as in included studies)	Interventions (Eligible/as in included studies)	Comparison (Eligible/ as in included studies)	Reported outcomes (Of interest/ as in included studies)	Conclusions
	Studies included in a previous USPSTF report, reference lists of relevant studies/SR/MA; relevant articles solicited from expert reviews. ***Time frame:*** 01.01.2005-02.06.2015	concentrations or reverse or slow the progression of atherosclerosis) in childhood and adolescence? ***Screening harms:*** What are the harms of screening for multifactorial dyslipidemia in children and adolescents?					psychosocial effects, overdiagnosis) ***Included:*** No studies included	
Qureshi 2021 (58)	Bibliographic databases: Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL), Ovid MEDLINE, PubMed, Embase, CINAHL, Web of Science, and SCOPUS Trials registries: Cochrane Inborn Errors of Metabolism Trials Register, ISRCTN registry, US National Institutes of Health Ongoing Trials Register ClinicalTrials.gov, World Health	To assess the effectiveness of healthcare interventions strategies to systematically improve identification of FH in primary care and other community settings compared to usual care (incidental approaches to identify FH in primary care and other community settings).	***Eligible:*** RCTs, cluster-RCTs and non-randomized study interventions (NRSI) incl. non-randomized controlled trials, prospective cohort studies, controlled before-and-after studies, and controlled interrupted-time-series (ITS) ***Included:*** No studies included	***Eligible:*** Participants of any age from the general population accessing primary or community healthcare, excluding those selected from specialist settings with expertise in lipid disorders or those with a	***Eligible:*** • prospective general population screening for FH using diagnostic criteria. • retrospective electronic and manual health records search for participants who might have FH (i.e. based on elevated cholesterol levels, relevant family history, clinical	***Eligible:*** Usual care incl. no activity to identify people with FH, or incidental and non-systematic strategies during routine consultations ***Included:*** No studies included	***Screening benefits of interest:*** **Primary outcomes** • Diagnosis of definite FH at the end of study follow-up, defined by a positive genetic mutation test or clinical phenotype typical of FH (as defined by diagnostic criteria) • Diagnosis of possible and probable FH (as	There are no RCTs or controlled NRSI evidence to determine the most appropriate healthcare strategy to systematically identify possible or definite clinical FH in primary care or other

Review ID	Data sources, timeframe & last date of the search	Research question(s)/ aim of the SR	Types of studies (Eligible/ Included)	Population (Eligible/as in included studies)	Interventions (Eligible/as in included studies)	Comparison (Eligible/ as in included studies)	Reported outcomes (Of interest/ as in included studies)	Conclusions
	Organization, International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) Relevant journals, charitable foundation websites HEART UK, FH Foundation, and websites of relevant guideline developers (National Institute for Health and Care Excellence (NICE), Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN), National Institute for Health and Care Excellence Clinical Knowledge Summaries) Unpublished work of the major cholesterol conferences: Heart UK Annual Scientific Conference, British Cardiovascular Society Conference, European Atherosclerosis Society Conference			previous diagnosis of FH or other inherited lipid disorders. Studies were included if at least 70% of participants met these criteria. ***Included:*** No studies included	characteristics, or combination of these factors) • proactive computer-generated reminders for participants who might have FH (i.e. based on elevated cholesterol levels, past medical history, relevant family history, clinical characteristics, or combination of these factors); • population based case-finding activities (i.e. healthcare practitioner reviewing patient records and contacting individuals; pathology laboratories reporting back		defined by diagnostic criteria) at the end of study follow-up • Adverse events at the end of study follow-up (e.g. drug adverse events, hospitalizations, all-cause mortality) **Secondary outcomes** • Cholesterol levels in participants diagnosed with FH (total cholesterol, LDL cholesterol) at the end of study follow-up, and from the date of FH diagnosis • Cardiovascular mortality and morbidity of FH participants at end of study follow-up (minimum of one year follow-up) • Lipid-lowering treatment	community settings.

Review ID	Data sources, timeframe & last date of the search	Research question(s)/ aim of the SR	Types of studies (Eligible/ Included)	Population (Eligible/as in included studies)	Interventions (Eligible/as in included studies)	Comparison (Eligible/ as in included studies)	Reported outcomes (Of interest/ as in included studies)	Conclusions
	Contact leaders and researchers to identify additional trials, including unpublished and ongoing studies. ***Time frame:*** Up to 05.03.2020				high cholesterol levels). ***<u>Included:</u>*** No studies included		prescribed to people with FH (including stratification of statin prescribing by high, medium, low potency at end of study) • Referral of FH participants, at end of study follow-up, to a specialist service • Adverse self-reported psychological effects at end of study follow-up (e.g. worry, anxiety, depression with a validated instrument) • Management errors (e.g. misdiagnosis, inappropriate statin prescribing, inappropriate referrals to specialist)	

Review ID	Data sources, timeframe & last date of the search	Research question(s)/ aim of the SR	Types of studies (Eligible/ Included)	Population (Eligible/as in included studies)	Interventions (Eligible/as in included studies)	Comparison (Eligible/ as in included studies)	Reported outcomes (Of interest/ as in included studies)	Conclusions
							Included: No studies included	
Smith 2015 (59)	***Data sources:*** MedLine, Embase, the Cochrane Central Register of Controlled Trials, and Psychinfo; Reference lists of included articles and systematic reviews. Studies from the previous review (from 1966-September 2025) ***Time frame:*** October 2005 to January 2016	To conduct an updated systematic review on universal cholesterol screening in childhood and effect on health outcomes, clinical management, screening acceptability, and healthcare costs	***Eligible:*** Controlled trials, pre-post, cohort studies, case-control studies, descriptive studies, survey and qualitative studies ***Included:*** 21 studies incl. • 1 controlled pre-post study, • 14 cohort studies, • 3 surveys, • 1 ecological before-after study, • 1 cost-effectiveness analysis, • 1 qualitative study	***Eligible:*** Children aged 1 to 18 years old in general population, excluding those with family history of dyslipidemia or CVD ***Included:*** Children aged range 1-21 years • screening in children aged ≤ 12 years (13 studies) • screening in adolescents (4 studies) • screening at various age (4 studies)	***Eligible:*** Universal cholesterol screening in a general pediatric population (i.e. screening not limited to children with obesity, family history of CVD, or other risk factors) with initial fasting and non-fasting testing of total cholesterol, LDL cholesterol, high-density lipo-protein cholesterol, or triglycerides in clinic- and school-based settings ***Included:*** Universal cholesterol screening • in school setting (9 studies)	***Eligible:*** Not reported ***Included:*** Unclear/no screening	***Outcomes of interest:*** • Cholesterol levels, in childhood or adulthood. • Clinical management (screening participation, return for follow-up testing, physician referrals, family behavior change). • Child, parent, and/or health care provider acceptability • Health care costs of screening (cost per child screened, cost per case detected, cost per life-year gained). Excluding studies with population prevalence	Universal cholesterol screening might have small, positive effects on lifestyle changes, but the effect on health remains understudied and the cost is not insignificant.

Review ID	Data sources, timeframe & last date of the search	Research question(s)/ aim of the SR	Types of studies (Eligible/ Included)	Population (Eligible/as in included studies)	Interventions (Eligible/as in included studies)	Comparison (Eligible/ as in included studies)	Reported outcomes (Of interest/ as in included studies)	Conclusions
					• in pediatric or family medicine clinic setting (12 studies)		of dyslipidemia as primary outcome. ***Included:*** • Adult CVD or other long-term health outcomes (0 studies) • Health outcome incl. mean change in total cholesterol (reported in 1 controlled pre-post study, FU 1 year) • Clinical management incl. o participation in universal screening (reported in 15 studies), o child attendance at follow-up (reported in 8 studies), o follow-up care (diet modification, family screening, genetic testing,	

Review ID	Data sources, timeframe & last date of the search	Research question(s)/ aim of the SR	Types of studies (Eligible/ Included)	Population (Eligible/as in included studies)	Interventions (Eligible/as in included studies)	Comparison (Eligible/ as in included studies)	Reported outcomes (Of interest/ as in included studies)	Conclusions
							diet/exercise counseling, nutritional follow-up, healthier diet implementation) (reported in 6 studies) • Acceptance of screening (reported in 7 studies) • Cost- and cost-effectiveness measuring in cost in $ per child test or $ per case detected (reported in 3 studies)	

*) Multifactorial dyslipidemia (MFD) refers to "dyslipidemias involving abnormal lipids that are not FH. Multifactorial dyslipidemia in children and adolescents may be associated with environmental factors, such as excessive intake of saturated fat, high carbohydrate diets containing principally simple sugars, and sedentary lifestyle, with or without an inherited component" (5)

**) Secondary causes of dyslipidemia include: renal (chronic renal disease, hemolytic uremic syndrome, nephrotic syndrome); infectious (acute viral or bacterial infections, HIV, hepatitis); hepatic (obstructive liver disease, cholestasis, biliary cirrhosis, Alagille syndrome); inflammatory (systemic lupus erythematosus, juvenile rheumatoid arthritis); storage (glycogen storage disease, Gaucher disease, cystine storage disease, Tay-Sachs disease, Niemann- Pick disease); and other (Kawasaki disease, anorexia nervosa, cancer, previous solid organ transplant, progeria, idiopathic hypercalcemia, Klinefelter syndrome, Werner syndrome, polycystic ovary syndrome, type 1 or 2 diabetes) (5)

Abbreviations: AEs: Adverse event; BMI: Body mass index; CCTs: Controlled clinical trial; CENTRAL: Cochrane Central Register of Controlled Trials; CVD: Cardiovascular disease; e.g.: exempli gratia; FH: Familial hypercholesterolemia; FU: Follow-up; HDL-C: High-density lipoprotein cholesterol; i.e.: id est; ICTRP: International Clinical Trials Registry Platform; ID: Identification; incl.: including; ITS: Interrupted-time-series; LDL-C: Low-density lipoprotein cholesterol; MA: Meta analysis; MFD: Multifactorial dyslipidemia; NICE: National Institute for Health and Care Excellence; NRSI: Non-randomized study interventions; RCTs: Randomized controlled trial; SIGN: Scottish Intercollegiate Guidelines Network; SR: Systematic review; TC: Total cholesterol; TG: Triglyceride; USPSTF : US Preventive Services Task Force; WHO: World Health Organization

2.3.3. Bewertung der Qualität der eingeschlossenen SÜ

Die Checkliste des AMSTAR 2-Instruments wurde angewendet, um die methodologische Qualität der eingeschlossenen SÜ zu bewerten. Da in vier von fünf SÜ keine Studien identifiziert wurden, erfolgte die Bewertung basierend auf den in den SÜ angegebenen Vorhaben, falls Evidenz verfügbar ist, sowie die umfassende und systematische Literaturrecherche und -Selektion. Die Fragen des AMSTAR 2-Instruments, die den Einschluss von Studien oder die Durchführung einer Meta-Analyse voraussetzen, wurden bei der Bewertung ausgelassen, falls keine Meta-Analyse in der SÜ berichtet wurde.

Die Ergebnisse von AMSTAR 2-Bewertung für jede eingeschlossene SÜ sind in **Tabelle 8** aufgeführt. Die methodische Qualität wurde für vier von fünf SÜ, darunter die SÜ von Guirguis-Blake et al., Lozano et al., und Qureshi et al. (5, 56-58), als hoch eingestuft, während die SÜ von Smith et al. (59) als kritisch niedrig bewertet wurde. Die SÜ von Smith et al. weist mehrere kritische Mängel auf und sollte nicht als verlässliche Quelle für eine umfassende Zusammenfassung der untersuchten Studien betrachtet werden. Im Gegensatz dazu liefern die anderen vier SÜ, einschließlich der aktuellen von Guirguis-Blake et al., mit hohen Methodenqualität eine verlässliche Recherche und Selektion auf der aggregierten Evidenzebene.

Tabelle 8: PICO-Frage 2 – Qualitätsbewertung der eingeschlossenen SÜ mit AMSTAR-2 Instrument

Questions in AMSTAR-2	Guirguis- Blake 2023 (5)	Lozano 2016 (56)	Lozano 2016 (57)	Qureshi 2021 (58)	Smith 2015 (59)
1. Did the research questions and inclusion criteria for the review include the components of PICO?	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
2. Did the report of the review contain an explicit statement that the review methods were established prior to the conduct of the review and did the report justify any significant deviations from the protocol?	Yes	Yes	Yes	Yes	No
3. Did the review authors explain their selection of the study designs for inclusion in the review?	No	No	No	Yes	No
4. Did the review authors use a comprehensive literature search strategy?	Yes	Yes	Yes	Yes	Partial Yes
5. Did the review authors perform study selection in duplicate?	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
6. Did the review authors perform data extraction in duplicate?	NA (No studies included)	NA (No studies included)	NA (No studies included)	NA (No studies included)	Yes
7. Did the review authors provide a list of excluded studies and justify the exclusions?	Yes	Yes	Yes	Yes	No
8. Did the review authors describe the included studies in adequate detail?	NA (No studies included)	NA (No studies included)	NA (No studies included)	NA (No studies included)	Yes
9. Did the review authors use a satisfactory technique for assessing the risk of bias (RoB) in individual studies that were included in the review?	NA (No studies included)	NA (No studies included)	NA (No studies included)	NA (No studies included)	Yes
10. Did the review authors report on the sources of funding for the studies included in the review?	NA (No studies included)	NA (No studies included)	NA (No studies included)	NA (No studies included)	No
11. If meta-analysis was performed did the review authors use appropriate methods for statistical combination of results?	NA (No studies included)	NA (No studies included)	NA (No studies included)	NA (No studies included)	No MA
12. If meta-analysis was performed, did the review authors assess the potential impact of RoB in individual studies on the results of the meta-analysis or other evidence synthesis?	NA (No studies included)	NA (No studies included)	NA (No studies included)	NA (No studies included)	No MA
13. Did the review authors account for RoB in individual studies when interpreting/ discussing the results of the review?	NA (No studies included)	NA (No studies included)	NA (No studies included)	NA (No studies included)	Yes
14. Did the review authors provide a satisfactory explanation for, and discussion of, any heterogeneity observed in the results of the review?	NA (No studies included)	NA (No studies included)	NA (No studies included)	NA (No studies included)	No
15. If they performed quantitative synthesis did the review authors carry out an adequate investigation of publication bias (small study bias) and discuss its likely impact on the results of the review?	NA (No studies included)	NA (No studies included)	NA (No studies included)	NA (No studies included)	No MA
16. Did the review authors report any potential sources of conflict of interest, including any funding they received for conducting the review?	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes

2. PICO-Frage 2 – Welchen Nutzen und/oder Schäden haben ein universelles Screening oder ein selektives Screening auf familiäre Hypercholesterinämie oder multifaktorielle Dyslipidämie im Kindes- und Jugendalter im Vergleich zu keinem Screening?

Questions in AMSTAR-2	Guirguis- Blake 2023 (5)	Lozano 2016 (56)	Lozano 2016 (57)	Qureshi 2021 (58)	Smith 2015 (59)
Overall confidence in the results of the review (55)	**High**	**High**	**High**	**High**	**Critically low**

Abbreviations: MA: meta-analysis; NA: not applicable

Bold written items 2, 4, 7, 9, 11, 13, and 15 are so-called “critical domains”.

Overall confidence in the results of the review (55) was evaluated as follows:

- High: No or one non-critical weakness: the systematic review provides an accurate and comprehensive summary of the results of the available studies that address the question of interest.
- Moderate: More than one non-critical weakness*: the systematic review has more than one weakness but no critical flaws. It may provide an accurate summary of the results of the available studies that were included in the review; *Multiple non-critical weaknesses may diminish confidence in the review, and it may be appropriate to move the overall appraisal down from moderate to low confidence
- Low: One critical flaw with or without non-critical weaknesses: the review has a critical flaw and may not provide an accurate and comprehensive summary of the available studies that address the question of interest.
- Critically low: More than one critical flaw with or without non-critical weaknesses: the review has more than one critical flaw and should not be relied on to provide an accurate and comprehensive summary of the available studies.

2.3.4. Ergebniszusammenfassung

Trotz einer systematischen und umfassenden Literaturrecherchen, wurden in den vier von fünf eingeschlossenen SÜ keine Studien identifiziert, die den Einschlusskriterien zur Bewertung von Nutzen und Schaden eines universalen Screenings entsprachen. Außer der SÜ von Smith et al. berichteten alle vier anderen SÜ transparent die Liste der ausgeschlossenen Studien und die dazu gehörigen Ausschlussgründen. Die Mehrheit der in Guirguis-Blake et al. sowie in Lozano et al. ausgeschlossenen Studien war irrelevante Studientypen, irrelevante Endpunkte, und irrelevante oder fehlende Vergleichsinterventionen (5, 56, 57). Die SÜ von Guirguis-Blake et al. sowie in Lozano et al. kamen zu derselben Schlussfolgerung, dass Screening FH bei Kindern und Jugendlichen identifizieren kann (5, 56, 57). Es gab jedoch keine direkte Evidenz zum Nutzen und Schaden eines universellen Screenings mit Testung auf Lipidkonzentration im Kindesalter sowie zu deren Auswirkungen auf kardiovaskuläre Ereignisse im Erwachsenenalter (5, 56, 57).

Das Cochrane Review von Qureshi et al. (58) hat die meisten Datenquellen unter Verwendung von umfassenden Suchbegriffen recherchiert, welches die Wirksamkeit von Interventionsstrategien zur systematischen Identifizierung FH (einschließlich universales Screening) in der Primärversorgung und anderen Gemeinschaftseinrichtungen im Vergleich zur üblichen, zufälligen Identifizierung untersuchte. Daraus folgen jedoch keine Studien, die eingeschlossen werden konnten. Die Mehrheit der 28 ausgeschlossenen Studien in der Arbeit von Qureshi et al. lagen an der fehlenden Kontrollgruppe und nicht geeignete Studienzielgruppe. Qureshi et al. stellte fest, dass es keine RCTs bzw. keine kontrollierte nicht-randomisierte Studien (NRSI) gab, die eine geeignete Gesundheitsstrategie zur systematischen Identifizierung von möglicher oder definitiver klinischer FH in der Primärversorgung oder anderen Gemeinschaftseinrichtungen bestimmen (58).

Lediglich die SÜ von Smith et al. schloss eine kontrollierte Vorher-Nachher-Studie ein, in der die Surrogatmarker der Gesamtcholesterin vor und nach dem Screening gemessen und verglichen wurden, jedoch zeigte keinen signifikanten Unterschied (73). Jedoch untersuchte keine der in Smith et al. einbezogenen Studien die langfristigen gesundheitlichen Endpunkte wie kardiovaskuläre Ereignisse oder kardiovaskuläre Erkrankungen im Erwachsenenalter. Smith et al. stellte somit fest, dass die Auswirkung eines universellen Screenings durch Testung auf Serumcholesterin auf die Gesundheitsfolgen bislang unzureichend untersucht wurde.

Zusammenfassend gab es keine direkten Evidenzen zum Nutzen und Schaden eines universellen Screenings zur Früherkennung von FH und MFD bei Kindern und Jugendlichen.

2.4. Ergebnisse der Literaturüberwachung bis zum 31.01.2025

Im Rahmen der Literaturüberwachung der Überprüfung von Nutzen und Schaden eines universellen oder selektiven Screenings auf FH bzw. MFD im Kindes- und Jugendalter im Vergleich zu keinem Screening (PICO-Frage 2) wurde ein Rapid Report des IQWiG (74) berücksichtigt. Der IQWiG Rapid Report wurde am 24.08.2024 veröffentlicht und dient zur Nutzenbewertung eines generellen, laboranalytischen Lipidscreenings zur Früherkennung einer FH im Vergleich zu keinem (bzw. keinem generellen, laboranalytischen Lipid-)Screening bei Kindern und Jugendlichen (74).

Im IQWiG Rapid Reports wurde die Nutzenbewertung anhand von vergleichenden Interventionsstudien der Screeningkette, zum Therapiebeginn, und zur Bewertung der diagnostischen Güte wie in den folgenden Fragestellungen nach PICO-Schema konkretisiert (IQWiG Pressmitteilung am 22.02.2024):

- Hat ein generelles, laboranalytisches Screening auf familiäre Hypercholesterinämien bei Kindern und Jugendlichen einen Nutzen und ggf. Schaden hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte (Mortalität, Morbidität und Lebensqualität)?
  Dabei ist insbesondere zu prüfen:
  - Kann durch die Vorverlegung der Diagnosestellung und Behandlung ein besseres Überleben oder ein günstigerer Krankheitsverlauf mit Vermeidung von Folgeerkrankungen wie z. B. kardiovaskulären Erkrankungen erreicht werden?
  - Welche laboranalytischen diagnostischen Testverfahren sind für ein Screening geeignet (bzgl. Cut-off-Werten, Sensitivität, Spezifität, positiver prädiktiver Wert Zeitpunkt der Testung)?

Die **Tabelle 9** präsentiert die Charakteristika des IQWiG Rapid Reports. Die methodische Qualität wurde anschließend mithilfe des AMSTAR-2-Instruments bewertet (**Tabelle 10**). Insgesamt bewertet das Reviewer-Team die methodische Qualität des IQWiG-Rapid-Reports für alle drei Überprüfungen zur Screeningkette, zum Therapiebeginn und zur diagnostischen Güte als hoch.

Tabelle 9: Charakteristika des IQWiG Rapid Reports (74)

Review ID	Datenquelle, Suchzeitraum & letzter Suchdatum	Forschungsfrage /Ziel der SÜ	Studientypen (geeignet/ ein-geschlossen)	Population (geeignet / wie in eingeschlossenen Studien)	Prüfintervention (geeignet / wie in eingeschlossenen Studien)	Vergleich-Intervention (geeignet / wie in eingeschlossenen Studien)	Berichtete Endpunkte (relevant / wie in eingeschlossenen Studien)	Schlussfolgerung
IQWiG Rapid report (74)	***Datenquelle:*** Medline, Embase, HTA Database; Website von NICE, AHRQ; Studienregister (Cochrane Central Register of Controlled Trials, ClinicalTrials. gov, EU Clinical Trials Register, Clinical Trials Information System, International Clinical Trials Registry Platform Search Portal), Sichtung von Referenzlisten identifizierter systematischer Übersichten und Autorenanfragen. ***Suchzeitraum für***	Das Ziel der Untersuchung ist die Nutzenbewertung eines generellen, laboranalytischen Lipidscreenings zur Früherkennung einer familiären Hyper-cholesterinämie (FH) im Vergleich zu keinem (bzw. keinem generellen, laboranalytischen Lipid-) Screening bei Kindern und Jugendlichen.	***Geeignete Studien:*** **Zur Screeningkette** RCTs, quasi-RCTs, prospektive vergleichende Kohortenstudien (Mindestdauer der Nachbeobachtung nach Beginn der Therapie von 12 Monaten) **Zum Therapiebeginn** RCTs, quasi-RCTs, prospektive und retrospektive vergleichende Kohortenstudien – ggf. mit nicht zeitlich paralleler Kontrollgruppe (Mindestdauer der Nachbeobachtung nach Beginn der Therapie von 12 Monaten)	***Geeignete Studien:*** **Zur Screeningkette** Kinder und Jugendliche (< 18 Jahre) **Zum Therapiebeginn** Kinder und Jugendliche (< 18 Jahre) mit bestätigter FH-Diagnose. Die Kontrollgruppe (ebenfalls mit bestätigter FH-Diagnose) sollte mindestens 5 Jahre später mit der Therapie beginnen (z. B. Beginn im Kindes- vs. Jugendalter oder Jugend- vs. Erwachsenenalter) **Zur diagnostischen Güte**	***Geeignete Studien:*** **Zur Screeningkette** Ein generelles, laboranalytisches Lipidscreening zur Früherkennung einer FH **Zum Therapiebeginn** Ein früherer Therapiebeginn (in erster Linie die Gabe von Statinen) **Zur diagnostischen Güte** **Indextest**: alle in den Studien verwendeten laboranalytischen Testverfahren zur Lipid-Testung auf FH unter Verwendung von Kapillarblut oder einer venösen Blutprobe ***Eingeschlossene Studien***	***Geeignete Studien:*** **Zur Screeningkette** kein Screening zur Früherkennung einer FH bzw. kein generelles, laboranalytisches Lipid-Screening **Zum Therapiebeginn** ein späterer Therapiebeginn (≥ 5 Jahre später) **Zur diagnostischen Güte** **Referenztest**: molekulargenetische Analysen bzw. Nachbeobachtung bei unauffälligem Befund im Indextest ***Eingeschlossene Studien*** **Zur Screeningkette**	**Patientenrelevante Endpunkte:** • Mortalität (insbesondere Gesamtmortalität und kardiovaskuläre Mortalität) • Morbidität (insbesondere kardiovaskuläre Ereignisse wie z. B. Myokardinfarkt und Schlaganfall) • (schwerwiegende) unerwünschte Ereignisse • gesundheitsbezogene Lebensqualität ***Eingeschlossene Studien*** **Zur Screeningkette** Keine Studie eingeschlossen **Zum Therapiebeginn**	Vergleichende Interventionsstudien zur Screeningkette liegen *nicht* vor. Für den Vergleich eines früheren mit einem späteren Therapiebeginn (Therapie mit einer fixen, mittleren Statindosis) lässt sich zwar ein Anhaltspunkt für einen Nutzen einer solchen Therapie ableiten. Die zugrunde liegende Kohortenstudie ist jedoch nicht nur mit erheblichen Verzerrungsrisiken behaftet, sondern lässt aufgrund der Selektion eines Hochrisikokollektivs innerhalb der Gruppe der Menschen mit familiärer Hyper-

2. PICO-Frage 2 – Welchen Nutzen und/oder Schäden haben ein universelles Screening oder ein selektives Screening auf familiäre Hypercholesterinämie oder multifaktorielle Dyslipidämie im Kindes- und Jugendalter im Vergleich zu keinem Screening?

Review ID	Datenquelle, Suchzeitraum & letzter Suchdatum	Forschungsfrage /Ziel der SÜ	Studientypen (geeignet/ eingeschlossen)	Population (geeignet / wie in eingeschlossenen Studien)	Prüfintervention (geeignet / wie in eingeschlossenen Studien)	Vergleich-Intervention (geeignet / wie in eingeschlossenen Studien)	Berichtete Endpunkte (relevant / wie in eingeschlossenen Studien)	Schlussfolgerung
	Screeningkette: bis zum 05.03.2024 Therapiebeginn: von 1995 bis zum 28.03.2024 Diagnostische Güte: von 2000 bis zum 03.04.2024		**Zur diagnostischen Güte** Prospektive diagnostische Querschnitt- und Kohortenstudien mit > 1000 Teilnehmenden ***Eingeschlossene Studien*** **Zur Screeningkette** Keine Studie eingeschlossen **Zum Therapiebeginn** Luirink 2019 (75): eine retrospektive vergleichende Kohortenstudie mit nicht zeitlich paralleler Kontrollgruppe, monozentrisch	Kindern und Jugendlichen (< 18 Jahre) ***Eingeschlossene Studien*** **Zur Screeningkette** Keine Studie eingeschlossen **Zum Therapiebeginn** Kinder und Jugendliche im Alter zwischen 8 und 18 Jahren mit einer bislang medikamentös unbehandelten HeFH (75) **Zur diagnostischen Güte** • Futema 2017 (76): Kinder und Jugendliche im Alter von ca. 10 Jahren	**Zur Screeningkette** Keine Studie eingeschlossen **Zum Therapiebeginn** Früherer Statintherapiebeginn (Pravastatin mit einer täglichen Dosierung von 20 mg (< 14 Jahre) bzw. 40 mg (≥ 14 Jahre) ab einem Alter von durchschnittlich 14 Jahren (SD: 3,1) (75) **Zur diagnostischen Güte** • Futema 2017 (76): Indextest=Blutprobenentnahme (nicht nüchtern) und Berechnung des LDL-Cholesterins mittels Friedewaldformel aus Gesamtcholesterin im Rahmen von ALSPAC. Trennwert: LDL-C ≥ 1,84 MoM	Keine Studie eingeschlossen **Zum Therapiebeginn** Keine Statintherapie im Kindes- bzw. Jugendalter (nicht zeitlich parallele Kontrollgruppe) (75) **Zur diagnostischen Güte** • Futema 2017 (76): Referenzstandard= Molekular-genetische Testung auf FH einschließlich sog. Low-read depth Sequenzierung des gesamten Genoms im Rahmen von UK10K und gezielte High-read-depth-Sequenzierung bekannter FH-Gene (LDL-R, APOB sowie PCSK9) in 55 zufällig	• primäre Endpunkte: Intima-Media-Dicke der Karotis-Arterien (75) • sekundäre Endpunkte: Kardiovaskuläre Mortalität, Gesamtmortalität, kardiovaskuläre Ereignisse, Rhabdomyolyse, schwere unerwünschte Ereignisse (SUEs) (Entwicklungs- und Wachstums-örungen) (75) **Zur diagnostischen Güte** **Zielgrößen:** Sensitivität, Spezifität, positiver prädiktiver Wert (PPV) (76, 77)	cholesterinämie *keine Aussagen* für ein generelles Lipidscreening zu. Zur diagnostischen Güte der Cholesterin-Blutwerte, gemessen am genetischen Referenzstandard, liegen geeignete Studien vor. Diese lassen bei geringer Fallzahl von Betroffenen eine potenziell *niedrige* Sensitivität (im ungünstigsten Fall ca. 20 %) erkennen.

Review ID	Datenquelle, Suchzeitraum & letzter Suchdatum	Forschungsfrage /Ziel der SÜ	Studientypen (geeignet/ ein-geschlossen)	Population (geeignet / wie in eingeschlossenen Studien)	Prüfintervention (geeignet / wie in eingeschlossenen Studien)	Vergleich-Intervention (geeignet / wie in eingeschlossenen Studien)	Berichtete Endpunkte (relevant / wie in eingeschlossenen Studien)	Schlussfolgerung
			Zur diagnostischen Güte 2 Studien • Futema 2017 (76): zufällige Stichprobe (UK10K-Projekt) der prospektiven Kohortenstudie ALSPAC, komplette Verifikation, multizentrisch • Wald 2016 (77): prospektiven diagnostischen Kohortenstudie, komplette Verifikation, multizentrisch	• Wald 2016 (77): Kinder im Alter von 1 Jahr	(entspricht ≥ 164 mg/dLb bzw. ≥ 4,25 mmol/l) • Wald 2016 (77): Indextest=Kapillarblutprobenentnahme aus der Ferse zur Bestimmung des Gesamtcholesterins in mg/dL mittels Cholestech LDX point-of-care analyzer (Alere). Umrechnung des Gesamtcholesterinwertes in MoM unter Verwendung eines Medians aus einer Pilotstudie und Aktualisierung desselben nach jeweils 2000 Messungen. Trennwert: Gesamtcholesterin ≥ 1,53 MoM (entspricht ≥ 230 mg/dL bzw. ≥ 5,95 mmol/l)	ausgewählten Kindern • Wald 2016 (77): Referenzstandard= Molekular-genetische Testung auf FH mit DNA-Extraktion mittels QuickGene-810 (AutoGen) aus Kapillarblutprobe der Ferse		

Abkürzungen:

AHRQ: Agency for Healthcare Research and Quality; ALSPAC: Avon longitudinal study of parents and children; APOB: Apolipoprotein B100; FH: familiären Hypercholesterinämie; DNA: Desoxyribonukleinsäure; HeFH: Heterozygote familiären Hypercholesterinämie; HTA: Health Technology Assessment; LDL-C: Low-Density-Lipoprotein-Cholesterin; LDL-R: Low-Density-Lipoprotein-Rezeptor; MoM: Multiples of the Median; NICE: National Institute for Health and Care Excellence; PCSK9: Proproteinkonvertase Subtilisin / Kexin Typ 9; PPV: Positiver prädiktiver Wert; SUEs: schwere unerwünschte Ereignisse; SÜ: Systematische Übersichtsarbeit; RCTs: Randomisierte kontrollierte Studien; quasi-RCT: Quasi-randomisierte kontrollierte Studie

Tabelle 10: Qualitätsbewertung des IQWiG Rapid Reports mit AMSTAR-2 Instrument

Item	IQWiG Rapid Report zur Screeningkette (74)	IQWiG Rapid Report zum Therapiebeginn (74)	IQWiG Rapid Report zur diagnostischen Güte (74)
1. Did the research questions and inclusion criteria for the review include the components of PICO?	Yes	Yes	Yes
2. Did the report of the review contain an explicit statement that the review methods were established prior to the conduct of the review and did the report justify any significant deviations from the protocol?	Yes	Yes	Yes
3. Did the review authors explain their selection of the study designs for inclusion in the review?	Yes	Yes	Yes
4. Did the review authors use a comprehensive literature search strategy?	Yes	Yes	Yes
5. Did the review authors perform study selection in duplicate?	Yes	Yes	Yes
6. Did the review authors perform data extraction in duplicate? *)	NA (No studies included)	NA	NA
7. Did the review authors provide a list of excluded studies and justify the exclusions?	Yes	Yes	Yes
8. Did the review authors describe the included studies in adequate detail?	NA (No studies included)	Yes	Yes
9. Did the review authors use a satisfactory technique for assessing the risk of bias (RoB) in individual studies that were included in the review?	NA (No studies included)	Yes	Yes
10. Did the review authors report on the sources of funding for the studies included in the review?	NA (No studies included)	No	No
11. If meta-analysis was performed did the review authors use appropriate methods for statistical combination of results?	NA (No studies included)	No MA	No MA
12. If meta-analysis was performed, did the review authors assess the potential impact of RoB in individual studies on the results of the meta-analysis or other evidence synthesis?	NA (No studies included)	No MA	No MA
13. Did the review authors account for RoB in individual studies when interpreting/ discussing the results of the review?	NA (No studies included)	Yes	Yes
14. Did the review authors provide a satisfactory explanation for, and discussion of any heterogeneity observed in the results of the review?	NA (No studies included)	No MA	No MA
15. If they performed quantitative synthesis did the review authors carry out an adequate investigation of publication bias (small study bias) and discuss its likely impact on the results of the review?	NA (No studies included)	Yes	Yes
16. Did the review authors report any potential sources of conflict of interest, including any funding they received for conducting the review?	Yes	Yes	Yes
Overall confidence in the results of the review (55)	**High**	**High**	**High**

Abbreviations: MA: meta-analysis; NA: not applicable

Bold written items 2, 4, 7, 9, 11, 13, and 15 are so-called “critical domains”.

Overall confidence in the results of the review (55) was evaluated as follows:

- High: No or one non-critical weakness: the systematic review provides an accurate and comprehensive summary of the results of the available studies that address the question of interest.
- Moderate: More than one non-critical weakness*: the systematic review has more than one weakness but no critical flaws. It may provide an accurate summary of the results of the available studies that were included in the review; *Multiple non-critical weaknesses may diminish confidence in the review, and it may be appropriate to move the overall appraisal down from moderate to low confidence
- Low: One critical flaw with or without non-critical weaknesses: the review has a critical flaw and may not provide an accurate and comprehensive summary of the available studies that address the question of interest.
- Critically low: More than one critical flaw with or without non-critical weaknesses: the review has more than one critical flaw and should not be relied on to provide an accurate and comprehensive summary of the available studies.

2.4.1. Zusammenfassung der Evidenz zur Screeningkette nach IQWiG Rapid-Report (74)

Nach einer systematischen und umfassenden Literaturrecherche ergab keine relevanten vergleichenden Interventionsstudien zur Screeningkette, und es wurde keine geplante oder laufende Studie identifiziert, die den Einschlusskriterien zur Nutzenbewertung eines generellen, laboranalytischen Screenings auf FH bei Kindern und Jugendlichen entsprachen (74). Die letzte Suche nach Studien zur Screeningkette fand am 05.03.2024 statt und galt als eine der aktuellen und mit hoher Qualität durchgeführten SÜ. Obwohl die Evidenzsuche im IQWiG Rapid Report bis auf die Studienebene neben RCTs und quasi-RCTs auch prospektive, vergleichende Kohortenstudien umfasste, lag keine vergleichende Interventionsstudien vor.

Die Schlussfolgerung des IQWiG Rapid Reports stimmt mit in dieser Überprüfung eingeschlossenen SÜ überein, in dem keine Evidenz zum Nutzen und Schaden des populationsweiten Screenings zur Früherkennung FH bei Kindern und Jugendlichen hinsichtlich gesundheitlicher Folgen im Erwachsenenalter vorlag.

2.4.2. Zusammenfassung der Evidenz zum Therapiebeginn nach IQWiG Rapid-Report (74)

Für den Vergleich eines frühen versus späteren Therapiebeginns identifizierte und bewertete das IQWiG dabei eine retrospektive vergleichende Kohortenstudie mit nicht zeitlich paralleler Kontrollgruppe von Luirink et al. (2019) (75). Die ursprüngliche RCT (78, 79) schloss 214 Kinder und Jugendliche mit heFH mit 98% genetischer bestätigter Diagnose ein (mittleres Alter zum Studienbeginn: 13,0 Jahre), die durch Kaskadenscreening identifiziert wurden und nach einer Run-in-Diät entweder Pravastatin (tägliche Dosierung von 20 mg (< 14 Jahre) bzw. 40 mg (≥ 14 Jahre)) oder Placebo erhielten (78, 79). Nach der Interventionsphase erhielten beide Gruppen Pravastatin (75). Luirink et al. verfolgten die Studienpopulation über 20 Jahre nach Studienbeginn (Nachbeobachtungsdauer: 15-21 Jahre) (75). Zum Ende der Nachbeobachtung betrug das mittlere Alter der ursprünglich als Kinder und Jugendliche eingeschlossenen Personen 31,7 Jahre. Die Mehrheit (79%) von ihnen berichtete eine fortgesetzte Einnahme lipidsenkender Medikamente, und 84% davon berichteten, mindestens 80% ihrer verschriebenen Medikamente im Vormonat eingenommen zu haben (75). Im Vergleich zum Studienbeginn führte die Behandlung mit Pravastatin bei den Kindern und Jugendlichen mit heFH zu einer Reduktion des LDL-Cholesterins um 32%. Allerdings erreichten nur 20% der behandelten FH-Betroffenen den LDL-Cholesterin-Behandlungszielwert von < 100 mg/dL (75).

Zum Vergleich der Progression der Karotis-Intima-Media-Dicke (cIMT) wurden nicht betroffene Geschwister (n=95) mit genetisch gesichertem Ausschluss einer FH einbezogen (mittleres Alter zum Studienbeginn 12,9 Jahre; mittleres Alter zum Zeitpunkt der Nachbeobachtung: 31,6 Jahre) (75). Zum Vergleich des Risikos für kardiovaskuläre Ereignisse und Todesfälle durch kardiovaskuläre Ursachen wurden Eltern mit FH (n=156) herangezogen, die frühestens ab einem Alter von 32 Jahren Statine einnahmen (75). Die Eltern dienten prinzipiell als „Placebo-Gruppe bis ins Erwachsenenalter“ für diese Endpunkte.

Zum Studienbeginn hatten FH-Betroffene eine größere cIMT als ihre nicht betroffenen Geschwister (Mittelwert: 0,446 mm vs 0,439 mm) mit einer mittleren Differenz von 0,012 mm (95%-KI: 0,002 bis 0,021 mm) (75). Über den gesamten Nachbeobachtungszeitraum von 20 Jahren war die mittlere Progression der cIMT bei FH-Betroffenen (Mittelwert: 0,555 mm, 95%-KI: 0,542 bis 0,567 mm) ähnlich der ihrer nicht betroffenen Geschwister (Mittelwert: 0,551 mm, 95%-KI: 0,531 bis 0,570 mm) (75). Die Progression der Intima-Media-Dicke während des gesamten Nachbeobachtungs-zeitraums bei den FH-Betroffenen mit Beginn der Statintherapie im Kindesalter wurde verlangsamt und entsprach der Progression der Intima-Media-Dicke der gesunden Geschwisterkinder (0,0057 mm/Jahr versus 0,0056 mm/Jahr) (75).

Für den Endpunkt kardiovaskuläre Ereignisse wurde in der Gruppe der FH-Betroffenen mit Beginn der Statintherapie im Kindesalter nur ein Fall mit Angina pectoris mit einer perkutanen Koronarintervention im Alter von 28,6 Jahren (1 %) berichtet, während in der Elterngruppe 41 von 156 Betroffenen (26 %) vor dem 40. Lebensjahr ein kardiovaskuläres Ereignis erlitten, darunter überwiegend Myokardinfarkte (66 %) oder Angina pectoris (17 %) (Hazard Ratio (HR): 0,08; 95 %-KI: 0,01 to 0,33, nach der Adjustierung für Geschlecht und Raucherstatus) (75). Bei der kardiovaskulären Mortalität zeigte sich bis zum 40. Lebensjahr kein Todesfall in der Gruppe der FH-Betroffenen mit Beginn der Statintherapie im Kindesalter, jedoch 11 kardiovaskuläre Todesfälle (7 %) in der Elterngruppe (75). Für den Endpunkt Gesamtmortalität wurde berichtet, dass bis zur Vollendung des 30. Lebensjahres lediglich 1 (0,5 %) der 214 FH-Betroffenen mit Beginn der Statintherapie im Kindesalter (Tod durch Verkehrsunfall im Alter von 15 Jahren) verstorben war, während in der Kontrollgruppe insgesamt 14 betroffene Eltern (9%) verstorben waren.

Zu therapieassoziierten unerwünschten Ereignissen wurden für die Elterngruppe keine Daten berichtet (75). Bei den FH-Betroffenen mit Beginn der Statintherapie im Kindesalter zeigten sich keine signifikanten Unterschiede in Geschlecht, Alter, BMI oder Rauchverhalten zwischen denjenigen, die Pravastatin absetzten, und denjenigen, die die Therapie fortsetzten (75). Vier FH-Betroffene brachen die Behandlung mit Pravastatin aufgrund von Nebenwirkungen ab. Es wurden keine Fälle von Rhabdomyolyse oder anderen schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen berichtet. Es zeigten sich keine signifikanten Unterschiede in den Ergebnissen der Leberfunktionstests und CK-Werte zwischen FH-Betroffenen mit Beginn der Statintherapie im Kindesalter (n=194) und ihren nicht betroffenen Geschwistern (n=83) (75).

Insgesamt haben die Autoren von IQWiG das Verzerrungspotenzial sowohl für den Vergleich mit den Eltern als auch mit den gesunden Geschwistern endpunktübergreifend hoch bewertet, sodass die Evidenzqualität für alle überprüften Endpunkte als sehr gering eingestuft wurde (74). Diese Bewertung beruht auf mehreren methodischen Limitationen der Studie, vor allem retrospektivem Design und einer nicht zeitlich parallelen Kontrollgruppe (74). Zudem ist nach IQWiG-Bewertung ein Selektionsbias wahrscheinlich, da Eltern mit schwereren Krankheitsverläufen eher der Teilnahme ihrer Kinder zustimmten (74). Die Übertragbarkeit der Studie ist eingeschränkt, da möglicherweise besonders schwer verlaufende Subtypen der

FH abgebildet wurden und sogar einzelne Eltern mit homozygoter FH eingeschlossen sein könnten (74). Hinzu kommt ein Performance Bias, da sich die kardiovaskuläre Versorgung im Beobachtungszeitraum erheblich verbessert hat und die Elterngeneration unter weniger günstigen Behandlungsbedingungen stand (74). Schließlich wurden relevante Confounders wie Begleiterkrankungen, Body-Mass-Index oder erhöhte Lp(a)-Werte nicht ausreichend berücksichtigt, sodass trotz Adjustierung für Geschlecht und Raucherstatus ein erhebliches Risiko zu Confounding verbleibt (74).

Zusammenfassend zeigt die Überprüfung des IQWiG, dass ein früher Beginn einer Statintherapie im Kindes- und Jugendalter im Vergleich zu einem späteren Beginn im Erwachsenenalter mit einer Reduktion des Risikos für kardiovaskuläre Ereignisse verbunden sein könnte (74). Die Ergebnisse der Studie von Luirink et al. sind jedoch aufgrund des hohen Verzerrungsrisikos und der eingeschränkten Übertragbarkeit auf alle FH-Betroffenen, insbesondere bei weniger ausgeprägten Verlaufsformen, mit Vorsicht zu interpretieren (74).

2.4.3. Zusammenfassung der Evidenzbewertung zur diagnostischen Güte eines generellen, laboranalytischen Lipidscreenings zur Früherkennung einer FH nach IQWiG Rapid-Report (74)

Die Evidenzrecherche zur diagnostischen Güte eines generellen, laboranalytischen Lipidscreenings zur Früherkennung einer FH erfolgte systematisch in bibliografischen Datenbanken (MEDLINE, Embase, Cochrane Central Register of Controlled Trials) sowie über Studienregister, wobei eine SÜ (5) als Basis-SÜ zur Identifizierung von Primärstudien berücksichtigt wurde (74). Das IQWiG identifizierte 3 relevante Diagnosestudien (76, 77, 80), von denen zwei Studien für die Bewertung herangezogen wurden, da sie eine komplette Verifikation (Überprüfung positiver und negativer Indextestergebnisse mittels Referenztest) ermöglichten (74). Die Studie von Sustar et al. (80) wurde aufgrund ihres VOPT-Designs (Verification-of-only-positive-Testers), das keine Aussage zu Sensitivität und Spezifität erlaubt, in dem Rapid-Report von IQWiG ausgeschlossen (74).

Die Studie Futema 2017 (76) war eine Teilkollektiv-Analyse der prospektiven Kohortenstudie Avon Longitudinal Study of Parents and Children (ALSPAC) im Vereinigten Königreich. Die Studienpopulation umfasste 1497 Kinder, die im Wesentlichen bereits pränatal in der Zeit zwischen April 1991 und Dezember 1992 rekrutiert wurden. Die Intervention (Indextest) bestand in der Bestimmung des LDL-Cholesterins im Alter von durchschnittlich ca. 10 Jahren. Das LDL-Cholesterin wurde nach der Friedewald-Formel aus dem Gesamtcholesterin berechnet. Cholesterinwerte wurden in Vielfache des Medians (MoM) umgerechnet, als Maß für die relative Abweichung eines individuellen Wertes vom Median der Gesamtpopulation. Ein positives Screeningtest-Ergebnis wurde als LDL-C ≥1,84 MoM, entsprechend LDL-C ≥ 4,25 mmol/L (≥ 164 mg/dL) (76) definiert. Als Referenzstandard diente eine molekulargenetische Testung auf FH. Diese umfasste die Sequenzierung des gesamten Genoms (Low-read depth Sequencing) für das gesamte Teilkollektiv und zusätzlich eine gezielte High-read-depth-Sequenzierung bekannter FH-Gene (LDL-R, APOB, PCSK9) für eine zufällig stratifizierte

Untergruppe von 55 Kindern, wobei die identifizierten Varianten mittels Sanger-Sequenzierung verifiziert wurden (76).

Die Studie Wald 2016 (77) war eine prospektive diagnostische Kohortenstudie eines FH-Screeningprogramms im Vereinigten Königreich, durchgeführt in 92 Hausarztpraxen im Zeitraum vom 2012 bis 2015. Die Studienpopulation umfasste 10095 Kinder, bei denen das Screening im Alter von etwa 1 Jahr (Medianalter: 12,7 Monate) im Rahmen einer Impfkonsultation angeboten wurde. Die Intervention (Indextest) bestand in der Bestimmung des Gesamtcholesterins aus kapillären Fersenblutproben (77). Cholesterinwerte wurden in Vielfache des Medians (MoM) umgerechnet, als Maß für die relative Abweichung eines individuellen Wertes vom Median der Gesamtpopulation. Ein positives Screeningergebnis war definiert als ≥ 1,53 MoM, entsprechend einem Gesamtcholesterinwert ≥ 5,95 mmol/L (≥ 230 mg/dL).

Als Referenzstandard erfolgte eine molekulargenetische Testung (Analyse von 48 FH-Mutationen [FH48]) (77). Bei Indextest-positiven Kindern ohne Nachweis einer FH48-Mutation wurde eine erweiterte DNA-Analyse mittels Sanger-Sequenzierung durchgeführt (77). Da nur Indextest-positive Kinder diese Zusatztestung erhielten, lag kein einheitlicher Referenzstandard für alle Kinder vor.

Zur Bewertung der diagnostischen Güte wurden die Endpunkte Sensitivität, Spezifität und Positiver Prädiktiver Wert (PPV) in beiden Studien von IQWiG berichtet:

Studie	Indextest (Cut-off)	Sensitivität (95 %-KI)	Spezifität (95 %-KI)	PPV (95 %-KI)
Futema 2017 (76)	LDL-Cholesterin ≥ 4,25 mmol/L (≥ 164 mg/dL)	**66,7 %** (20,8; 93,9)	**100 %** (99,7; 100)	**100 %** (34,2; 100)
Wald 2016 (77)	Gesamtcholesterin ≥ 5,95 mmol/L (≥ 230 mg/dL)	**54,1 %** (38,4; 69,0)	**99,3 %** (99,1; 99,4)	**21,7 %** (14,5; 31,2)

Die Spezifität war in beiden Studien hoch, während die Sensitivität deutlich niedriger (54,1% bzw. 66,7%) war und einen breiten bis sehr breiten Konfidenzintervall auswies. Bei Anwendung des LDL-C-Grenzwertes von ≥ 4,25 mmol/L (≥ 164 mg/dL), wie in der Studie von Futema et al., können im ungünstigsten Fall bis zu vier von fünf FH-betroffenen Kindern nicht erkannt werden (74).

Der Unterschied der PPV-Werte zwischen den beiden Studien deutet darauf hin, dass LDL-C im Vergleich zum Gesamtcholesterin als Screeningtest möglicherweise günstiger ist (74).

Die Autoren von IQWiG (74) bewerteten das Verzerrungspotenzial (Risk of Bias) nach QUADAS-2 für beide Studien als hoch, da nicht alle Kinder denselben Referenzstandard erhielten und der Referenztest teilweise in Kenntnis des Indextest-Ergebnisses erfolgte (77). Zudem wurde die Bedenken bezüglich der Übertragbarkeit der Ergebnisse auf die deutsche Versorgungssituation im IQWiG-Rapid Report für beide Studien als gering bewertet (74).

Daraus folgt die Bewertung von IQWiG, dass die Ergebnisse zur diagnostischen Güte aufgrund der geringen statistischen Präzision der Daten zur Sensitivität zu unsicher sind, um daraus eine Aussage zur Eignung der Testverfahren für ein generelles, laboranalytisches Lipidscreening auf FH ableiten zu können (74).

3. PICO-Frage 3 – Was sind Nutzen und Schaden einer Behandlung von familiärer Hypercholesterinämie oder multifaktorieller Dyslipidämie bei Kindern und Jugendlichen im Vergleich zu keiner Behandlung oder der Standardversorgung?

3.1. Fragestellung und Zielsetzung

Die Fragestellung nach dem PICO-Schema lautet ***„Was sind Nutzen und Schaden einer Behandlung von familiärer Hypercholesterinämie oder multifaktorieller Dyslipidämie bei Kindern und Jugendlichen im Vergleich zu keiner Behandlung oder der Standardversorgung?“*** (5)

Das Ziel der vorliegenden Überprüfung ist die Zusammenfassung und Bewertung der Evidenz aus SÜ zum Nutzen und Schäden einer Behandlung für familiäre Hypercholesterinämie (FH) oder eine multifaktoriellen Dyslipidämie (MFD) mit Verhaltensinterventionen, lipidsenkenden Medikamenten, und anderen Behandlungsmaßnahmen bei Kindern und Jugendlichen im Vergleich zu keiner Behandlung oder der Standardversorgung.

3.2. Methodik

Das Protokoll dieser SÜ wurde im PROSPERO unter der Registernummer CRD42024548234 registriert.

Diese Überprüfung der SÜ wurde nach den methodischen Empfehlungen der Cochrane Collaboration (Chapter V: Overviews of Reviews of the Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions) durchgeführt (54).

3.2.1. Einschlusskriterien

1. Erkrankung

Die vorliegende Überprüfung untersucht familiäre Hypercholesterinämie (FH) sowie einer multifaktoriellen Dyslipidämie (MFD). Der Begriff „multifaktorielle Dyslipidämie“ bezeichnet eine Dyslipidämie mit abnormalen Lipidkonzentrationen, die nicht auf eine familiäre Hypercholesterinämie zurückzuführen sind. Multifaktorielle Dyslipidämien bei Kindern und Jugendlichen können mit Umweltfaktoren wie einer übermäßigen Aufnahme vom gesättigten Fett, einer kohlenhydratreichen Ernährung, die hauptsächlich Zucker enthält, und einem langen Sitzverhalten in Verbindung gebracht werden, mit oder ohne eine geerbte Komponente (5).

In dieser Überprüfung wurden SÜ eingeschlossen, die Fettstoffwechselstörungen untersuchten, in denen jedoch spezifische Untergruppenanalysen nach Typen einschließlich FH und/oder MFD durchgeführt wurden. Die SÜ, der ausschließlich anderen Typen von

Dyslipidämien als FH und/oder MFD bewerteten, wurden in dieser Überprüfung ausgeschlossen.

2. Population

Im Rahmen dieser Überprüfung wurden SÜ mit Kindern und Jugendlichen (< 18 Jahre alt) mit einer bestätigten Diagnose von FH oder MFD eingeschlossen. In die Überprüfung wurden SÜ berücksichtigt, die sowohl an Erwachsenen als auch an Kindern und Jugendlichen untersuchten und Kinder und Jugendliche als eine der Untergruppen bewerteten.

In dieser Überprüfung wurden SÜ berücksichtigt, die sich mit der Behandlung von Kindern und Jugendlichen mit Übergewicht oder Adipositas befassten und speziell auf die Behandlung von Übergewicht oder Adipositas im Zusammenhang mit einer Fettstoffwechselstörung fokussierten. Die SÜ, die sich auf die Behandlung von Übergewicht bzw. Adipositas bei Kindern und Jugendlichen jedoch unklar mit oder ohne Fettstoffwechselstörungen untersuchten, wurden nicht berücksichtigt.

3. Prüf- und Vergleichsintervention

Die zu prüfende Intervention umfasst

- Verhaltensinterventionen zur Förderung von gesunder Ernährung und körperlicher Aktivität, z.B. Ernährungsberatung, Nicht-Rauchen
- Ernährungstherapie/ Intervention mit verschiedenen Diäten
- Lipidsenkende Medikamente z. B. Statine, Ezetimib, PCSK9 Inhibitoren
- Nahrungsergänzungsmittel z.B. Omega 3
- Und jede Kombination von obigen Interventionen (wenn verfügbar)

Die SÜ, die spezifische Ernährung (z.B. mediterrane oder vegane Ernährung), bestimmte Lebensmittelgruppen (z.B. Obst und/oder Gemüse) oder bestimmte Nahrungskomponenten (z.B. freier Zucker) untersuchten, wurden als geeignet für diese Überprüfung betrachtet. Im Gegensatz dazu wurden die SÜ, die einen einzelnen Nahrungsbestandteil (z.B. eine bestimmte Frucht oder ein bestimmtes Gemüse) bewerteten, von dieser Überprüfung ausgeschlossen.

In dieser Überprüfung wurden die SÜ berücksichtigt, die die Wirksamkeit und Sicherheit eines einzelnen Medikaments oder einer Gruppe von Medikamenten (z.B. Statine aller Arten) evaluierten.

Als Vergleichsinterventionen galten Placebo, keine Behandlung, Standardversorgung oder die Behandlung mit verschiedenen lipidsenkenden Medikamenten. Darunter umfasst die Standardversorgung Verhaltensinterventionen zur Förderung einer gesunden Ernährung und körperlichen Aktivität. Die SÜ, die ausschließlich die Wirksamkeit unterschiedlicher Behandlungsmethoden verglichen (z.B. Statine vs. Ernährungstherapie), wurden ausgeschlossen. Jedoch wurden die SÜ berücksichtigt, die speziell die Wirksamkeit und Sicherheit von lipidsenkenden Medikamenten in unterschiedlichen Dosierungen oder den Vergleich verschiedener lipidsenkender Medikamente untersuchten.

4. Relevante Endpunkte

Für die Untersuchung wurden folgende patientenrelevante Endpunkte bezüglich Nutzens (positiven Effekten) und Schäden (negativen Folgen) betrachtet.

Positive Effekte:

- Verzögerung oder Reduktion der Inzidenz von kardiovaskulären Erkrankungen wie Myokardinfarkt (MI), ischämischer Schlaganfall, kardiovaskuläre Mortalität und Gesamtmortalität in Erwachsenenalter.
- Verbesserung der Surrogatmarker wie Lipidkonzentrationen (TC, LDL-C, HDL-C, Nicht–HDL-C und Triglyceride), oder Atherosklerose-Marker (Intima-Media-Dicke, Calciumscore)

Schäden/negative Folgen:

- Alle Nebenwirkungen der lipidsenkenden Medikamente, einschließlich gemeldeter unerwünschter Ereignisse und Langzeitsicherheit
- Psychosoziale negative Folgen von Änderungen des Lebensstils wie Angst, Depression, Stress und Verhaltensproblemen
- Alle relevanten negativen Folgen anderer Interventionen, die in der eingeschlossenen SÜ berichtet wurden.

5. Studientypen

In dieser Untersuchung wurden SÜ mit oder ohne Metaanalysen (MA) von randomisierten kontrollierten Studien (RCTs) eingeschlossen. Die SÜ müssen dem Prinzip der im Cochrane Handbook 2023 (54) festgelegten Kriterien für SÜ entsprechen. Die SÜ, die nicht alle wesentlichen Merkmale einer SÜ nach Cochrane Handbook 2023 (54) aufweisen, z. B. Rapid Review, Scoping Review, narrative Zusammenfassung oder umfassende Übersichtsarbeit, sowie solche mit unklarem methodischem Ansatz wurden ausgeschlossen.

Die SÜ, die sowohl RCTs als auch Studien mit anderen Designs enthalten, wurden berücksichtigt, wenn eine Untergruppen- oder Sensitivitätsanalyse auf Studiendesigns durchgeführt wurde oder wenn mehr als zwei Drittel der eingeschlossenen Studien unsere Einschlusskriterien erfüllen.

Darüber hinaus wurden die SÜ als Evidenzbericht einer klinischen Leitlinie sowie SÜ aus Ländern mit niedrigem/mittlerem und hohem Einkommen und aus verschiedenen geografischen Regionen in die Untersuchung miteinbezogen.

6. Publikationssprache

Die Publikation muss in englischer Sprache verfasst sein.

7. Zeitraum

Die Literaturrecherche wurde für den Zeitraum vom 01.01.2015 bis 15.05.2024 durchgeführt und gefolgt von einer laufenden Literaturüberwachung bis zur finalen Aktualisierung am 31.01.2025.

3.2.2. Informationsbeschaffung

1. Literaturrecherche

Es erfolgte in dieser vorliegenden Überprüfung eine systematische Literaturrecherche nach den relevanten SÜ und/oder MA in den bibliographischen Datenbanken:

- MEDLINE (Ovid)
- EMBASE (Ovid)
- Cochrane Database of Systematic Reviews
- Epistemonikos

die ab 01.01.2015 publiziert wurden.

Die Suchstrategie umfasst

- Erkrankungen FH und MFD,
- Prüfinterventionen einschließlich Verhaltensinterventionen (gesunde Ernährung, körperliche Aktivität, Nicht-Rauchen), Ernährungstherapie, alle lipidsenkenden Medikamente, Lipoprotein-Apherese, Nahrungsergänzungsmittel
- Zielgruppe mit Kindern und Jugendlichen

Die Suchbegriffe für FH oder MFD sowie Begriffe für relevante Prüfinterventionen und mögliche negative Folgen der Prüfinterventionen wurden aus der SÜ von Giurgius-Blake et al. (5) adaptiert. Die Literaturrecherche basiert sowohl auf standardisierte Schlüsselwörter (d. h. MeSH- und Emtree-Begriffe) als auch Freitextbegriffe.

Zur Identifizierung relevanter SÜ und/oder MA wurden validierte Filter für SÜ der CADTH Search Filters Database 2024 (https://searchfilters.cadth.ca/link/33) angewendet. Zusätzlich wurden validierte Filter für pädiatrische Population nach Leclercq et al. (4) vorgenommen.

Darüber hinaus wurde eine manuelle Suche in den Referenzenverzeichnis der eingeschlossenen SÜ durchgeführt, um SÜ und/oder MA zu identifizieren, die unsere Forschungsfragen beantworten können.

Seit dem letzten Suchdatum wurde eine fortlaufende Literaturüberwachung eingerichtet, welche voraussichtlich bis Ende März 2025 dauern wird. Zu diesem Zweck wurden E-Mail-Benachrichtigungen in der Ovid-Plattform aktiviert, um über neue Veröffentlichungen informiert zu werden. Des Weiteren wurde den Leitlinienmitgliedern gebeten, geplante bzw. laufende Studien sowie relevante Veröffentlichungen zur Fragestellung weiterzuleiten, damit diese in dieser Überprüfung berücksichtigt und bewertet werden können.

2. Literaturselektion

Das Literaturselektion wurden von zwei unabhängigen Personen durchgeführt. Die in identifizierten Treffer werden zuerst anhand ihres Titels und Abstracts in Bezug auf ihre potenzielle Relevanz bezüglich der Einschlusskriterien bewertet und selektiert. Anschließend wurden die potenziell relevanten Dokumente anhand ihres Volltextes auf Relevanz geprüft. Nur SÜ and/oder MA, die alle vorgegebenen Einschlusskriterien und keine Ausschlusskriterien erfüllen, wurden ausgewählt. Jede Diskrepanz, Unklarheit oder Unstimmigkeit wurde durch Diskussion oder mit Beitrag einer dritten Person aufgelöst.

3. Datenextraktion

Die Datenextraktion aus den eingeschlossenen SÜ erfolgte durch zwei unabhängige Personen. Im Falle von Diskrepanzen wurde diese durch Diskussion und Beitrag einer dritten Person aufgeklärt. Im Falle unklarer Daten wurde eine Überprüfung einzelner Studien der eingeschlossenen SÜ vorgenommen.

Die Datenextraktion umfasst Grundmerkmale der eingeschlossenen SÜ wie:

- Titel, Autoren, und Jahr der Veröffentlichung,
- Datenquellen und Zeitraum der Literatursuche
- Studientypen der eingeschlossenen Studien, die in Betracht kamen und in die eingeschlossenen SÜ aufgenommen wurde.
- Forschungsfrage(n) nach PICO-Schema
- Charakteristika der Studienpopulation (Altersspanne, Gesundheitszustand, Art der Dyslipidämie) der geeigneten und eingeschlossenen Primärstudien in den aufgenommenen SÜ
- Prüfinterventionen der geeigneten und eingeschlossenen Primärstudien in den aufgenommenen SÜ einschließlich Dauer der Intervention, Dosierung der Medikamente (falls vorhanden)
- Relevante berichtete Endpunkte sowie Alter bei der Bewertung und Nachbeobachtungszeitraum
- Andere Merkmale, die für die Überprüfung bzw. zur Evaluierung der Bewertungsqualität erforderlich sind.

Berichtete Ergebnisse in den eingeschlossenen SÜ wurden extrahiert, wie folgt:

- Falls Metaanalyse vorhanden waren, extrahierten wir die gepoolten Effektschätzer einer Meta-Analyse pro Endpunkt, darunter sind z. B. mittlere Unterschiede (MDs) oder standardisierte mittlere Unterschiede (SMD), Risiko Ratio (RR) oder Odds Ratio (OR) mit 95 % Konfidenzintervallen (KI); die Anzahl der in den gepoolten Effektschätzer einbezogenen Studien und Studienteilnehmer; Maße der Heterogenität (z. B. I^2); Anzahl der zu behandelnden Patienten mit 95 % KI, die für einen positiven Nutzen bzw. eine negative Folge erforderlich sind.

- Falls keine Metaanalyse durchgeführt wurde, sind auf Studienebene die narrativ berichteten Daten pro Endpunkt anzugeben.
- Im Anschluss wurden die Evidenzstärke nach Bewertungskriterien von Grading of Recommendations Assessment, Development, and Evaluation (GRADE) für die relevanten Endpunkte extrahiert und berichtet.

Die Literaturselektion erfolgte mit Hilfe der Clinical Guidelines Service (CGS) Plattform (https://www.guideline-service.de/).

3.2.3. Informationssynthese

Wir stellten die Ergebnisdaten so dar, wie sie von den Autoren der eingeschlossenen SÜ berichtet wurden.

Um eine Doppelzählung von Ergebnisdaten zu vermeiden, wurde für alle eingeschlossenen SÜ eine Referenzmatrix erstellt, in der die Überschneidung der aufgenommenen Primärstudien dargestellt wird. Im Falle einer Evidenzüberschneidung priorisierten wir SÜ für die Informationssynthese und Datenextraktion, die zum aktuellen Zeitpunkt vorliegen, eine hohe methodische Qualität aufweisen (Bewertungskriterien des AMSTAR-2-Instruments) und für die Beantwortung der Forschungsfrage als relevant erachtet wurden.

Anschließend stellten wir eine narrative Zusammenfassung der Merkmale zur Charakterisierung der eingeschlossenen SÜ und deren verfügbaren relevanten Ergebnisse sowohl in Textform als auch in tabellarischer Form bereit.

Auf der Ebene der SÜ berücksichtigten wir die berichteten Ergebnisse in Gruppen auf:

i) Art der behandelten Erkrankung (FH vs. MFD),
ii) Art der Prüfintervention (z. B. spezifische Medikamente/ Medikamentengruppe, spezifische Diäten oder Nahrungsergänzungsmittel)

3.2.4. Informationsbewertung

3.2.4.1. Bewertung der methodischen Qualität der eingeschlossenen SÜ anhand AMSTAR 2-Instrument

Die methodische Qualität jeder SÜ wurde anhand des AMSTAR-II-Instruments (55) evaluiert. Im Rahmen der Bewertung wurden 16 Fragen aus sieben Bereichen beantwortet, wobei es sich um folgende handelte: Protokoll, Forschungsstrategie, Datenextraktion, Auswahl der Studien, Datensynthese, Bewertung des Verzerrungspotenzials und Publikationsverzerrung (55). Die Beantwortung der Fragen erfolgt anhand der folgenden Kategorien: „Ja“ (1 Punkt), „Nein“ (0 Punkte), „Ich kann nicht beantworten“ (0 Punkte) oder „Nicht zutreffend“ (keine Bewertung). Die Gesamtbewertung der eingeschlossenen SÜ wurde in Abhängigkeit von der Anzahl und dem Ausmaß festgestellter methodischer Mängel bzw. Schwäche als „hohe“, „mäßige“, „geringe“ oder „kritisch geringe“ Qualität eingestuft (55), wie folgt:

- Hohe Qualität bei keinen oder einer nicht-kritischen Schwäche. Eine SÜ mit hoher Qualität bietet eine präzise und umfassende Zusammenfassung der Ergebnisse der untersuchten Studien.
- Moderat Qualität bei mehr als einer nicht-kritischen Schwäche. Eine SÜ mit moderater Qualität hat mehrere Schwächen, aber keine kritischen Mängel und könnte eine zutreffende Zusammenfassung der untersuchten Studien liefern.
- Niedrige Qualität bei einer kritischen Mängel, mit oder ohne nicht-kritische Schwächen. Die SÜ mit niedriger Qualität weist einen kritischen Mangel auf und könnte keine akkurate Zusammenfassung der untersuchten Studien liefern.
- Kritisch niedrige Qualität bei mehr als eine kritische Mängel. Die SÜ mit kritisch niedriger Qualität hat mehrere kritische Mängel und sollte nicht als verlässliche Quelle für eine umfassende Zusammenfassung der untersuchten Studien betrachtet werden.

Die Bewertung der methodischen Qualität der eingeschlossenen SÜ erfolgte durch zwei voneinander unabhängige Personen mithilfe des AMSTAR-II-Instruments. Sollten Diskrepanzen, Unklarheit, oder Unstimmigkeiten in der Bewertung auftreten, werden diese durch Diskussion und den Beitrag einer dritten Person aufgelöst.

3.2.4.2. Bewertung der Verzerrungspotential der in die SÜ aufgenommenen Primärstudien

Studienlimitationen können einen Einfluss auf die Ergebnisse und wurden für jeden Endpunkt anhand folgender Kriterien bewertet (54):

- Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz
- Verdeckung der Gruppenzuteilung
- Verblindung
- Incomplete outcome data
- Selective reporting

Die Bewertung wurde mit „adäquat“, „unklar“ oder „nicht adäquat“ angegeben. Eine Bewertung mit „unklar“ erfolgt grundsätzlich dann, wenn keine bzw. keine ausreichenden Angaben zur adäquaten Bewertung zur Verfügung stehen.

3.2.4.3. Bewertung der Evidenz Qualität

Die Bewertung der studienübergreifenden endpunktbezogenen Evidenzqualität sowie die darauf basierten Evidenzprofile erfolgt auf Grundlage der methodischen Vorgaben von Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE) (81) und ist konform zu den von AWMF-Regelwerk Leitlinien (82).

Die patientenrelevanten Endpunkte wurden in kritischen und wichtigen Endpunkten eingestuft.

- **Kritische Endpunkte** umfassen Verzögerungen oder Reduktionen kardiovaskulärer Ereignisse im Erwachsenenalter, wie Myokardinfarkt, ischämischer Schlaganfall, kardiovaskuläre Mortalität und Gesamtmortalität.

- **Wichtige Endpunkte** umfassen Verbesserungen von Surrogatendpunkten (z. B. Gesamtcholesterin, LDL-C, HDL-C, Non-HDL-C, Triglyzeride) sowie atherosklerotischen Markern (z. B. Intima-Media-Dicke, Koronarkalkscore), sofern Evidenz zu Morbidität und Mortalität fehlte.
- **Unerwünschte Wirkungen** wurden je nach Art und Schweregrad als kritisch oder wichtig eingestuft.

Im Rahmen dieser Überprüfung wurden die Qualität der Evidenz aller verfügbaren relevanten Endpunkte ausgewertet, die zu einer Abwertung oder Aufwertung der Qualität der Evidenz führen können. Die Domäne, die Qualität der Evidenz beeinflussen, sind

- **Studienlimitationen**: Dies betrifft bei Studienlimitationen durch Verzerrungspotentiale (s. **Anhang N, Anhang O, Anhang P**). Darüber hinaus wurden vorzeitige Studienabbrüche, Übertragungseffekte in Crossover-Studien als Studienlimitationen berücksichtigt.
- **Inkonsistenz** der Effekte der überprüften Studien
- **Indirektheit** (eingeschränkter Übertragbarkeit) in Bezug auf Studienpopulation, Intervention, Vergleich oder Endpunkte, beispielsweise bei der Untersuchung eines Surrogatendpunkts.
- **Fehlende Genauigkeit** der Ergebnisse aufgrund von Effektschätzern mit breiten Konfidenzintervallen. Für die die Bewertung der Ungenauigkeit wurde eine 10% Reduktion des Gesamtcholesterins, LDL-C, oder Triglyzeridwerten im Vergleich zum Ausgangswert als klinische Entscheidungsschwelle zwischen der Empfehlung und der Nichtempfehlung einer Behandlung herangezogen.

Diese Domänen wurden zu jedem Endpunkt als „nicht schwerwiegend“, „schwerwiegend“ und „sehr schwerwiegend“ bewertet. Die Abwertung der Evidenzqualität erfolgte um eine oder mehrere Stufen, abhängig vom Studiendesign, Studienlimitationen, der Unsicherheit über die Anwendbarkeit der Evidenz oder ihrer Inkonsistenz und Ungenauigkeit. Aufgrund der geringen Anzahl an Primärstudien, die in der eingeschlossenen SÜ untersucht wurden, wurde auf die Bewertung eines möglichen Publikationsbias verzichtet.

Darüber hinaus wurden große Effekte und das Vorliegen einer Dosis-Wirkungs-Beziehung in der Bewertung berücksichtigt. Diese Faktoren führen zu einer Aufwertung der Qualität der Evidenz.

Für jeden kritischen und wichtigen Endpunkt wurde eine Bewertung zur Evidenzqualität bezüglich des Vertrauens in die Effektschätzung vorgenommen. Die Evidenzqualität erfolgte nach der Bewertung entsprechend der GRADE-Richtlinie in hoch, moderat, niedrig und sehr niedrig (81, 83, 84).

- Eine ***hohe*** Qualität der Evidenz bedeutet, dass der wahre Effekt sehr sicher nahe bei der Effektschätzung liegt.

- Eine ***moderate*** Qualität der Evidenz bedeutet, dass der wahre Effekt wahrscheinlich nahe bei der Effektschätzung liegt, aber die Möglichkeit besteht, dass er relevant verschieden ist.
- Eine ***niedrige*** Qualität der Evidenz bedeutet, dass der wahre Effekt durchaus relevant verschieden zur Effektschätzung sein kann.
- Eine ***sehr niedrige*** Qualität der Evidenz bedeutet, dass der wahre Effekt wahrscheinlich relevant verschieden von der Effektschätzung ist.

Die Bewertung der Evidenzqualität erfolgte durch zwei Personen unabhängig voneinander. Jede Diskrepanz wurde durch Diskussion zwischen den beiden aufgelöst. Alle Ab- und Aufwertungen der Qualität der Evidenz wurden im Evidenzprofil gekennzeichnet und detailliert erläutert. Die Bewertung der Evidenzqualität erfolgte auf dem GRADEpro Plattform (https://gdt.gradepro.org/).

3.3. Details der Ergebnisse

3.3.1. Informationsbeschaffung und Auswahl der relevanten SÜ

Die **Abbildung 3** zeigt das Ergebnis der systematischen Literaturrecherche in den bibliografischen Datenbanken einschließlich MEDLINE (Ovid), EMBASE (Ovid), Cochrane library for systematic review, und Epistemonikos. Die Suchstrategien für die Literaturrecherche in den bibliografischen Datenbanken und relevanten wissenschaftlichen Zeitschriften sind im **Anhang E** aufgeführt. Die letzte Suche fand am 15.05.2024 statt. Die durchgeführte Literaturrecherche für den Zeitraum vom 01.01.2015 bis zum 15.05.2024 ergab insgesamt 804 Treffer ohne Duplikate. Nach der Literaturselektion basierend auf der Titel- und Abstract-Screening befanden sich 66 SÜ als potenziell relevant. Nach Durchsicht der Volltextartikel wurden 8 SÜ mit 9 Dokumente (5, 85-91) für die Aufnahme in diese Überprüfung identifiziert (**Abbildung 3**). Die Referenzen, die aus Volltextselektion in dieser Überprüfung eingeschlossen wurden, befinden sich im **Anhang F**. Im Rahmen der Volltextselektion wurden 58 SÜ ausgeschlossen, da sie die definierten Einschlusskriterien nicht erfüllten (**Tabelle 11**).

Tabelle 11: PICO-Frage 3 - Übersicht der ausgeschlossenen Publikationen

Ausschlussgründen	Referenzen
Kongressabtrakt, Buchkapitel (n=4)	(92-95)
Nicht relevante Population (n=27)	(96-122)
Keine systematische Übersichtsarbeit oder unklare Methodik (n=14)	(105, 123-135)
Nicht relevante Erkrankung untersucht (n=9)	(104, 107, 109, 113, 116, 120, 126, 133, 136)
Nicht relevante oder keine Intervention (n=3)	(112, 137, 138)
Sprache nicht Englisch (n=3)	(139-141)

Ausschlussgründen	**Referenzen**
Review der irrelevanten Studientypen (n=6)	(102, 132, 138, 142-144)
Veraltete Publikation, aktuellere Publikationen vorhanden (n=5)	(57, 145-148)

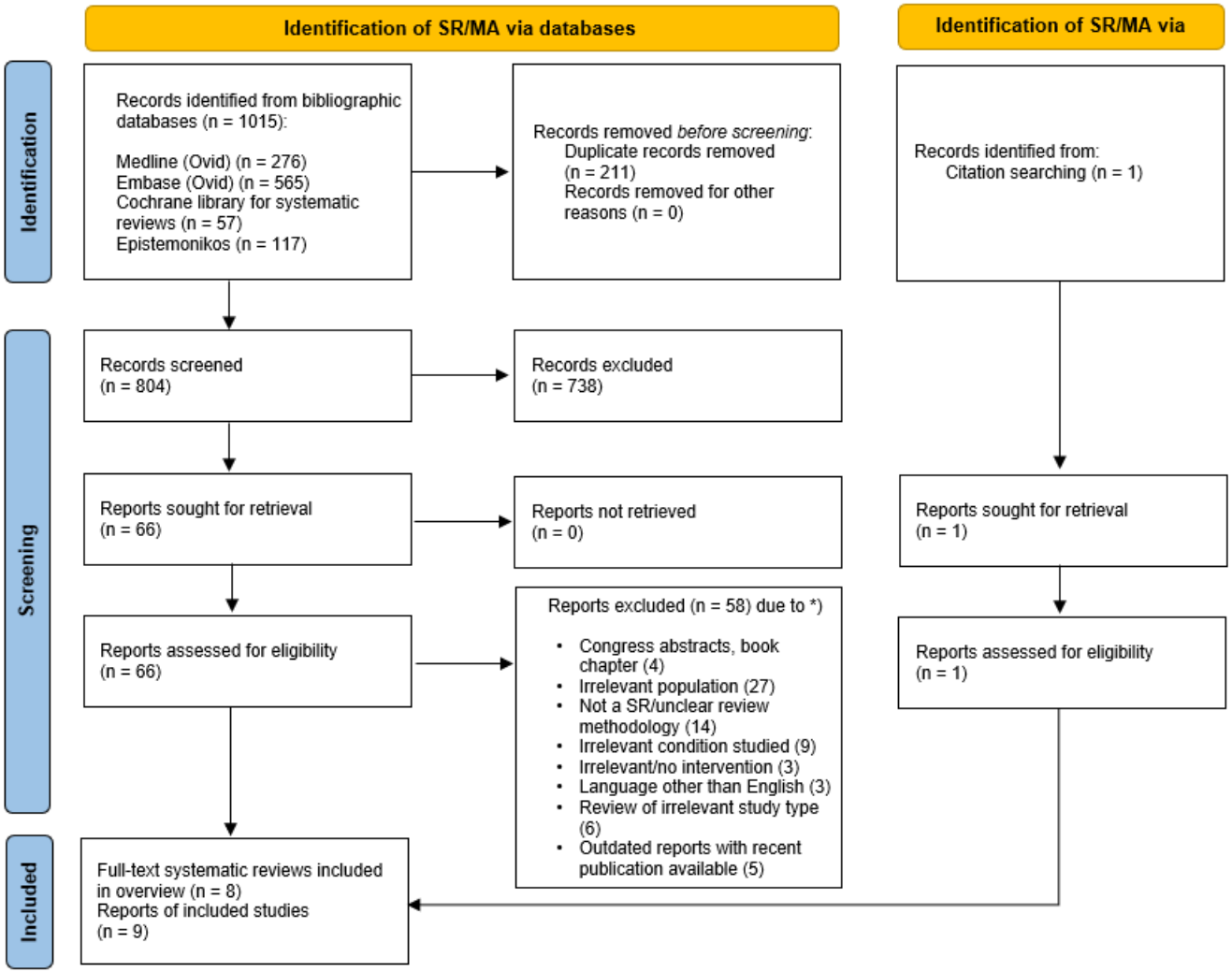


Abbildung 3: PICO-Frage 3 - Flussdiagramm zur Identifizierung und Auswahl von systematischen Übersichten

*) Einige Berichte wurden aus mehr als einem Grund ausgeschlossen. Source: Page MJ, et al. BMJ 2021;372:n71. doi: 10.1136/bmj.n71.

3.3.2. Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen SÜ

Die Charakteristika der in diese Bewertung eingeschlossenen SÜ werden in der **Tabelle 12** beschrieben. Insgesamt wurden acht SÜ aus den Jahren 2018 und 2023 eingeschlossen, darunter zwei SÜ, Vuorio et al. (149) und Shawish et al. (150), von der Cochrane Collaboration veröffentlicht wurde (Cochrane Review).

Alle SÜ umfassten klinische Studien (RCTs, Cross-over-Studien) zur Bewertung der Wirksamkeit und Sicherheit der medikamentösen Therapien, Verhaltensintervention, und Nahrungsergänzungsmittel sowie Kohortenstudien zur Bewertung ihrer Nebenwirkungen einschließlich gemeldeten gesundheitlichen Schadens. Die untersuchte Zielgruppe bestand aus Kindern und Jugendlichen im Alter von 2 bis 18 Jahren, bei denen FH oder MFD anhand verschiedener Kriterien diagnostiziert wurde. Von den acht einbezogenen SÜ untersuchten 6 SÜ (5, 85, 86, 89-91) die Evidenz der Statintherapie bei Kindern und Jugendlichen mit FH. Davon bewertete nur Radaelli et al. (89) die Dosen-Wirkung der Statintherapie bei Kindern und Jugendlichen mit FH. In einer weiteren SÜ desselben Autors wurde die Evidenz der Statintherapie bei Kindern und Jugendlichen mit Dyslipidämie infolge von Adipositas recherchiert (88). Es gibt lediglich eine SÜ von Khorshidi et al. (87), die eine umfangreiche Meta-Analyse von RCTs zur Bewertung der Auswirkung einer Omega-3-Eingabe auf das Lipidprofil bei Kindern und Jugendlichen einschließlich Patienten mit Hypertriglyceridämie führte. Die SÜ von Guirguis- Blake et al. (5), diente als Evidenzbericht im Rahmen der Leitlinie „Screening for Lipid Disorders in Children and Adolescents“ der US Preventive Services Task Force (USPSTF) im Jahr 2023. Guirguis- Blake et al. (5) bewerteten und berichteten umfangsreich über Nutzen und Schaden verschiedener Interventionsmaßnahmen zur Behandlung der FH und MFD bei Kindern und Jugendlichen, einschließlich Statinen, Medikamente andres als Statine, Verhaltensintervention, und Nahrungsergänzungsmittel. Hingegen fokussierte Vuorio et al. (149) lediglich auf die Bewertung der Wirksamkeit und Sicherheit von Statintherapie bei Kindern mit heterozygoter FH. Die Vergleichsgruppen erhielten ein Placebo, keine Behandlung oder die übliche Regelbehandlung.

Die berichteten Ergebnisse in den eingeschlossen SÜ stellten wichtige Endpunkte dar, nämlich Veränderungen der Serumlipidkonzentrationen (TC, LDL-C, HDL-C, Non-HDL-C, TG), Atherosklerosemarker (Karotis-Intima-Media-Dicke) und alle Nebenwirkungen einschließlich gemeldeten unerwünschten Ereignissen. Keine der eingeschlossenen SÜ berichtete über die kritischen Endpunkte einschließlich der Verzögerung oder Reduktion der Inzidenz von kardiovaskulären Erkrankungen wie Myokardinfarkt (MI), ischämischer Schlaganfall, kardiovaskuläre Mortalität und Gesamtmortalität im Erwachsenenalter.

In den SÜ wurde die Qualität der Evidenz von Vuorio et al. (149) nach dem GRADE-Ansatz und von Guirguis-Blake et al. (5) nach dem von der USPSTF entwickelten System bewertet. Für andere SÜ wurde außer der Bewertung des Verzerrungspotenzials kein Instrument zur Bewertung der Evidenzqualität verwendet.

Die Ergebnisse der in der eingeschlossenen SÜ bewerteten Primärstudien wurden in die Darstellung von wichtigen Endpunkten einschließlich Surrogatsendpunkts, Nebenwirkungen, und unerwünschten Ereignisse übernommen (**Anhang H, Anhang I, Anhang J**). **Anhang K, Anhang L, Anhang M** stellen die Charakteristika der für die Evidenzdarstellung relevanten Studien dar, indem die Studienpopulationen, untersuchten Prüfinterventionen, Vergleichsgruppe, Ein- und Ausschlusskriterien für Patientinnen und Patienten, und untersuchte relevante Endpunkte beschreiben. Die Zusammenfassung der in den Primärstudien berichteten Nebenwirkungen wurde im **Anhang S** zusammengeführt.

Tabelle 12: PICO-Frage 3 - Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen SÜ (aus Le Thi et al. übernommen)

Review ID	Data sources, timeframe	Research question(s)/ aim of the SR	Types of studies (Eligible/ Included)	Population (Eligible/ As in included studies)	Interventions Eligible/as in included studies)	Comparison (Eligible/ As in included studies)	Reported outcomes (Of interest/reported in included studies)	Approach applied to rate the certainty of evidence
Guirguis-Blake 2023 (5)	***Data sources:*** MEDLINE, Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL), studies in the prior reviews, reference lists of related systematic reviews, Clinicaltrials.gov ***Time frame:*** 01.01.2016-16.05.2022	***Treatment benefits:*** Does treatment of familial hypercholesterolemia (FH) or multifactorial dyslipidemia (MFD)[d)] with behavioral interventions, lipid-lowering medications, or both in children and adolescents delay or reduce the incidence of health outcomes or improve intermediate outcomes in children, adults, or both? ***Treatment harms:*** What are the harms of treatment of FH or MFD in children and adolescents?	***Eligible:*** ***Treatment benefits:*** Fair or good quality (according to design-specific USPSTF criteria) RCTs ***Treatment harms:*** Fair or good quality (according to design-specific USPSTF criteria) RCTs, CCTs, cohort studies, observational studies	***Eligible:*** Children and adolescents (≤20 yr of age at treatment initiation), with FH or MFD *) in any manner (including cascade screening) Excluding children with secondary dyslipidemia **) and homozygous FH ***Included:*** Children and adolescents diagnosed	***Eligible for FH, MFD, or FH/MFD*** • Lipid-lowering medications • Behavioral interventions to promote healthy diet and physical activity • Dietary supplements	***Eligible:*** Placebo, no treatment or usual care ***Included:*** Placebo, no treatment or usual care	***Treatment benefits of interest:*** • Health outcomes: myocardial infarction, ischemic stroke, CVD mortality, all-cause mortality • Intermediate outcomes: serum lipid concentrations (TC, LDL-C, HDL-C, and non–HDL- C, TG), atherosclerosis markers (carotid intima-media thickness, calcium score, pathological findings), BMI • Behavioral intermediate outcomes: physical activity, sedentary behavior, dietary intake (for behavioral counseling interventions only) ***Treatment harms of interest:*** • All harms from lipid-lowering medications (e.g.,	Adapted GRADE approach (evidence categorize as "*insufficient, low, moderate, high*")

Review ID	Data sources, timeframe	Research question(s)/ aim of the SR	Types of studies (Eligible/ Included)	Population (Eligible/ As in included studies)	Interventions Eligible/as in included studies)	Comparison (Eligible/ As in included studies)	Reported outcomes (Of interest/reported in included studies)	Approach applied to rate the certainty of evidence
			Included: ***Treatment benefits:*** RCTs, randomized crossover trials ***Treatment harms:*** RCTs, randomized crossover trials, and observational cohort studies	with FH/MFD aged 2-18 yr ***Diagnostic criteria:*** Diverse criteria and thresholds used (± genetic testing) across included studies	***In included studies for FH*** • Statins (Atorvastatin 10-20mg/d, Lovastatin 10-40 mg/d, Pitavastatin 1-4 mg/d, Pravastatin 5-40 mg/d, Rosuvastatin 5-20 mg/d, Simvastatin 10-40 mg/d), FU 6-104 weeks • Non-statins incl. Bile acid sequestrants, Ezetimibe 10mg/d,		AEs, long-term safety, overtreatment) • Harmful lifestyle modifications (e.g., nutritional, psychosocial) ***Treatment benefits reported in included studies for FH:*** • Serum lipid concentrations (TC, LDL-C, HDL-C, and non–HDL-C, TG), LDL-C goal • Atherosclerosis markers (carotid intima-media thickness) ***Treatment harms reported in included studies for FH:*** Total adverse events (AE), with-drawal due to AEs, growth and puberty (tanner stage≥1 level), liver-related AEs (AST > 3xULN, ALT >	

Review ID	Data sources, timeframe	Research question(s)/ aim of the SR	Types of studies (Eligible/ Included)	Population (Eligible/ As in included studies)	Interventions Eligible/as in included studies)	Comparison (Eligible/ As in included studies)	Reported outcomes (Of interest/reported in included studies)	Approach applied to rate the certainty of evidence
					PCSK9 inhibitor, Fibrate, drug combination (simvastatin + ezetimibe) with FU 8-52 weeks • Behavioral counseling with FU 12 weeks • Dietary supplements incl. plant sterol spreads (15-20g of spreads), Omega-3 fatty acids, Combination plant sterol-omega 3 fatty acid with FU 4-8 weeks		3xULN), abnormal creatine kinase (CK) (CK > 10xULN), hormonal AEs (menstrual disorder, abnormal cortisol), musculoskeletal AEs (arthropathy, rhabdomyolysis, myalgia), new onset diabetes, gastroenterological AEs, dermatological AEs, other AEs	
					In included studies for MFD • Behavioral intervention, FU 52-385 weeks • Supplement intervention incl.		***Treatment benefits reported in included studies for MFD*** Serum lipid concentrations (TC, LDL-C, HDL-C, and TG) ***Treatment harms reported in included studies for MFD***	

Review ID	Data sources, timeframe	Research question(s)/ aim of the SR	Types of studies (Eligible/ Included)	Population (Eligible/ As in included studies)	Interventions Eligible/as in included studies)	Comparison (Eligible/ As in included studies)	Reported outcomes (Of interest/reported in included studies)	Approach applied to rate the certainty of evidence
					flaxseed (30g/d), fish oil (4g/d), FU 4-8 weeks		Total AEs, withdrawal due to AEs, other AEs	
					In included studies for FH/MFD Supplement intervention incl. Omega3 (DHA+EPA or DHA), glucomannan, hempseed oil, hazelnut with or without skin, psyllium fiber, probiotic with dose varied, FU 5-16 weeks		***Treatment benefits reported in included studies for FH/MFD*** Serum lipid concentrations (TC, LDL-C, HDL-C, and non–HDL-C, TG) ***Treatment harms reported in included studies for FH/MFD*** Total AEs, withdrawal due to AEs, gastroenterological AEs, other AEs	
Vuorio 2019 (149)	***Data sources:*** Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL), MEDLINE, prospective handsearching of the Journal of Inherited Metabolic Disease, abstract books of the	To assess the effectiveness and safety of statins in children with heterozygous FH	***Eligible:*** Randomized and non-randomized but controlled clinical studies with	***Eligible:*** Children and adolescents ≤17 yr (at start of trial) with a clinical diagnosis of heterozygous FH or those	***Eligible:*** Active treatment with a statin (e.g. lovastatin, simvastatin, pravastatin, fluvastatin, cerivastatin,	***Eligible:*** Placebo, another statin, or other lipid-lowering agents (fibric acids, resins), or diet alone or no treatment ***Included:***	***Outcomes of interest*** Primary outcomes: • Change in serum LDL-C level, • Change in thickness of carotid intima, • Change in measures of growth and maturation	GRADE (evidence rated as "*low, moderate, high*")

Review ID	Data sources, timeframe	Research question(s)/ aim of the SR	Types of studies (Eligible/ Included)	Population (Eligible/ As in included studies)	Interventions Eligible/as in included studies)	Comparison (Eligible/ As in included studies)	Reported outcomes (Of interest/reported in included studies)	Approach applied to rate the certainty of evidence
	Society for the Study of Inborn Errors of Metabolism conference, the SHS Inborn Error Review Series, World Health Organization (WHO), International Clinical Trials Registry Platform, Clinicaltrials.gov, references of retrieved reviews and original articles ***Time frame:*** up to 04.11.2019		systematic allocation ***Included:*** RCTs	children diagnosed by genetic testing ***Included:*** Children and adolescents aged 6 to 18 yr with clinical diagnosis of heterozygous FH or based on genetic testing or clinical criteria	rosuvastatin, atorvastatin) ***Included:*** Lovastatin 40 mg/d, Pravastatin 5-40 mg/d, Simvastatin 20-40mg/d, Atorvastatin 10-20 mg/d, Rosuvastatin 5-20 mg/d, Pitavastatin 1-4 mg/d FU: 4 – 104 weeks	Placebo with run-in diet 4-8 weeks	e.g. age of onset of puberty Secondary outcomes: • Liver dysfunction: change in aspartate and alanine aminotransferase levels, • Myopathy: change in serum creatine kinase levels, • Myotoxicity: occurrence of myopathy (muscle tissue disorder), rhabdomyolysis (degeneration of skeletal muscle tissue) or death due to rhabdomyolysis, • Change in endothelial function (measured by flow-mediated dilation of the artery), • Change in serum total and HDL-C and triglyceride levels, • Myocardial infarction, • Quality of life, • Compliance,	

Review ID	Data sources, timeframe	Research question(s)/ aim of the SR	Types of studies (Eligible/ Included)	Population (Eligible/ As in included studies)	Interventions Eligible/as in included studies)	Comparison (Eligible/ As in included studies)	Reported outcomes (Of interest/reported in included studies)	Approach applied to rate the certainty of evidence
							• Other AEs which may be associated with statins ***<u>Outcomes reported in included studies</u>*** Primary outcomes: • Change in carotid intima-media thickness, • Change in serum LDL-C level, • Change in measures of growth and maturation, e.g. age of onset of puberty, Secondary outcomes: • Liver dysfunction: change in AST and ALT levels, • Myopathy: change in serum CK levels, • Rhabdomyolysis (degeneration of skeletal muscle tissue) or death due to rhabdomyolysis, • Change in endothelial function (measured by flow-mediated dilation of the brachial artery),	

Review ID	Data sources, timeframe	Research question(s)/ aim of the SR	Types of studies (Eligible/ Included)	Population (Eligible/ As in included studies)	Interventions Eligible/as in included studies)	Comparison (Eligible/ As in included studies)	Reported outcomes (Of interest/reported in included studies)	Approach applied to rate the certainty of evidence
							• Change in serum total HDL-C and TG level, • Quality of life, • Compliance to study medication, • Other adverse events which may be associated with statins	
Radaelli 2018 (151)	***Data sources:*** PubMed, EMBASE, Bireme, Web of Science, Cochrane Library, SciELO and LILACS Reference lists of previously published systematic reviews and meta-analyses ***Time frame:*** to Feb 2016	To systematically review the literature to evaluate the effects of different statins and the dosages in elevated plasma levels of TC, LDL-C and apolipoprotein B (APOB) and in decreased HDL-C levels in children and adolescents with FH. To evaluate statin safety in this group	***Eligible:*** RCTs ***Included:*** RCTs	***Eligible:*** Children and adolescents aged 8-18 yr with FH ***Included:*** Children and adolescents aged 6-18 yr with FH, treated with statin	***Eligible:*** Use of statins at any dose for ≥ 8 weeks ***Included:*** Pravastatin 5-40 mg/d, Lovastatin 10-40 mg/d, Simvastatin 10-40mg/d, Atorvastatin 10-20 mg/d, Rosuvastatin 5-20 mg/d, Pitavastatin 1-4 mg/d Follow up: 8-104 weeks	***Eligible:*** Control group and/or other drugs ***Included:*** Placebo	***Outcomes of interest:*** Increased plasma levels of TC, LDL-C and APOB, and decreased HDL-C, ***Outcomes reported in included studies*** Change of TC, LDL-C, HDL-C, APOB	No assessment of certainty of evidence
Dombalis 2021 (152)	***Data sources:*** Medline (Ovid), Embase, Cumulative Index of	To assess the effects of statins on lowering LDL-C levels in	***Eligible:***	***Eligible:*** Children with heterozygous	***Eligible:*** Statins ***Included:***	***Eligible:*** Placebo ***Included:***	***Outcomes of interest:*** • lowering LDL-C levels from baseline	No assessment

Review ID	Data sources, timeframe	Research question(s)/ aim of the SR	Types of studies (Eligible/ Included)	Population (Eligible/ As in included studies)	Interventions Eligible/as in included studies)	Comparison (Eligible/ As in included studies)	Reported outcomes (Of interest/reported in included studies)	Approach applied to rate the certainty of evidence
	Nursing (CNAHL), Allied Health Literature Plus databases, reference lists ***Time frame:*** 1995-2020	children and adolescents with FH What is the effect of statin therapy on LDL-C levels in children and adolescents with FH?	RCTs, longitudinal studies ***Included:*** RCTs and open label clinical trial, and observational study	FH aged 1-18 yr ***Included:*** Children with heterozygous FH aged 6-18 yr	Statin (Rosuvastatin, Lovastatin, Simvastatin, Atorvastatin, Pravastatin, Pitavastatin) after diet and/or physical activity Follow up: 24weeks to 3yr Max daily dose: Rosuvastatin 20mg, Simvastatin 40mg, Atorvastatin 40mg, Pitavastatin 2mg, Pravastatin 40mg, Lovastatin 40mg	Placebo or control group (e.g., diet-controlled group)	***Outcomes reported in included studies*** • Percent change in LDL-C level from baseline / median decrease in LDL-C level from baseline (%) • Adverse events	of certainty of evidence
Anagnostis 2020 (85)	***Data sources:*** MEDLINE, Scopus, Cochrane (CENTRAL), "grey literature" in relevant websites (http://www.opengrey.eu, http:// greylit.org and http://clinicaltrials.gov) ***Time frame:***	To systematically review and meta-analyze the best available evidence from randomized-controlled trials (RCTs) regarding the lipid-lowering efficacy of statins in	***Eligible:*** RCTs ***Included:*** RCTs	***Eligible:*** Children with FH aged 8-18yr ***Included:*** Children with FH aged 10-15 yr	***Eligible:*** Statin monotherapy (rosuvastatin, atorvastatin, simvastatin, pravastatin, lovastatin, pitavastatin and fluvastatin)	***Eligible:*** Diet or placebo ***Included:*** Placebo, or other statins	***Outcomes of interest:*** • Absolute and percentage reduction TC and LDL-C, percentage of those who achieved the LDL-C target (<135 mg/dL) • Safety of statins: increase in transaminase, CK and glucose concentrations,	No assessment of certainty of evidence

Review ID	Data sources, timeframe	Research question(s)/ aim of the SR	Types of studies (Eligible/ Included)	Population (Eligible/ As in included studies)	Interventions Eligible/as in included studies)	Comparison (Eligible/ As in included studies)	Reported outcomes (Of interest/reported in included studies)	Approach applied to rate the certainty of evidence
	to 10.01.2020	children and adolescents with FH in comparison with placebo To present data concerning adverse effects associated with statin use in this population, as well as comparative data concerning statin type and dose.			***Included:*** Lovastatin (10–40 mg/d), pravastatin (10–40 mg/d), simvastatin (10–40 mg/d), pitavastatin (1–4 mg/d), atorvastatin (10–20 mg/d), rosuvastatin (5–20 mg/d) Follow-up: 6-96 weeks		the risk myopathy and the impairment of sexual and growth development ***Outcomes reported in included studies*** • Mean absolute and relative differences in TC, LDL-C, TG, HDL-C and apo-B (mg/dL, %) • Adverse events: AST, ALT and CK concentrations, fasting plasma glucose (FPG) concentrations, gonadal steroid concentrations, myalgias, growth or sexual impairment assessed by tanner staging • Serious AEs not related to statins treatment	

3. PICO-Frage 3 – Was sind Nutzen und Schaden einer Behandlung von familiärer Hypercholesterinämie oder multifaktorieller Dyslipidämie bei Kindern und Jugendlichen im Vergleich zu keiner Behandlung oder der Standardversorgung?

Review ID	Data sources, timeframe	Research question(s)/ aim of the SR	Types of studies (Eligible/ Included)	Population (Eligible/ As in included studies)	Interventions Eligible/as in included studies)	Comparison (Eligible/ As in included studies)	Reported outcomes (Of interest/reported in included studies)	Approach applied to rate the certainty of evidence
Shawish 2021 (150)	***Data sources:*** Cochrane Hypertension Specialized Register, Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL), MEDLINE Ovid, Embase Ovid, ClinicalTrials.gov, WHO International Clinical Trials Registry Platform; Hypertension Specialized Register for controlled trials of CAB Abstracts & Global Health, CINAHL, ProQuest Dissertations & Theses and Web of Science; bibliographies of included studies Website of Pfizer, US Food and Drug Administration, European Patent Office ***Time frame:*** up to 09.11.2020	To quantify the magnitude of the effects of atorvastatin as compared to placebo or no treatment on total testosterone, free testosterone, SHBG, A4, DHEAS concentrations, FAI, and WDAEs.	***Eligible:*** RCTs ***Included:*** No studies in children included	***Eligible:*** Individuals with normal lipid parameters or any type of dyslipidemia at any age ***Included:*** No studies in children included	***Eligible:*** Atorvastatin (2.5 to 80 mg/d) over ≥ 3 weeks ***Included:*** No studies in children included	***Eligible:*** Placebo, no treatment ***Included:*** No studies in children included	***Outcomes of interest:*** Primary outcomes • absolute change in total testosterone concentrations (at different periods / at the longest time period) Secondary outcomes • absolute change in free testosterone • absolute change in FAI • absolute change in DHEAS • absolute change in A4 • absolute change in SHBG ***Outcomes reported in included studies*** No studies in children included	NA (no studies in children included)

Review ID	Data sources, timeframe	Research question(s)/ aim of the SR	Types of studies (Eligible/ Included)	Population (Eligible/ As in included studies)	Interventions Eligible/as in included studies)	Comparison (Eligible/ As in included studies)	Reported outcomes (Of interest/reported in included studies)	Approach applied to rate the certainty of evidence
Khorshidi 2023 (153)	***Data sources:*** PubMed (Medline), Cochrane Library, Scopus, Embase, Google Scholar ***Time frame:*** up to March 2021	To evaluate the effect of omega 3 supplementation on lipid profile in children and adolescents	RCTs (parallel/ crossover design)	***Eligible:*** Children from general population aged 2-18 yr ***Included:*** Children aged 10-15 yr Subgroup analysis in children with any hyperlipidemia aged 10-15 yr	***Eligible:*** Oral supplementation with omega-3 ***Included:*** For subgroup hyperlipidemia: oral supplementation with omega-3 (omega 3 capsule, fish oil, PUFAs supplementation), FU 2-6 months, 3g max daily dose	***Eligible:*** Placebo ***Included:*** Placebo	***Outcomes of interest:*** Change in lipid profile (HDL-C, LDL-C, TC and TG) ***Outcomes reported in included studies*** Weighted mean difference (%95CI) of TG, HDL-C, LDL-C, TC	No assessment of certainty of evidence
Radaelli 2018 b) (154)	***Data sources:*** PubMed, EMBASE, Bireme, Web of Science, Cochrane Library, SciELO, and LILACS ***Time frame:*** up to February 2016	To discuss critically the evidence about the effectiveness, safety, and effects of the use of statins in children and adolescents with dyslipidemia secondary to obesity	***Eligible:*** RCTs ***Included:*** No studies in children included	***Eligible:*** Children and adolescents with dyslipidemia secondary to obesity, aged up to 18 yr ***Included:*** No studies in children included	***Eligible:*** Statins for ≥ 8 weeks Follow-up: 10 yr Dosage range: not specified ***Included:*** No studies in children included	***Eligible:*** No treatment or standard care (recommendation of lifestyle changes) ***Included:*** No studies in children included	***Outcomes of interest:*** Main outcome: • risk factors reduction in the infancy, • improvement of coronary artery disease indirect markers in clinical outcomes of adult life Secondary outcomes: Statin effects elevated in plasmatic levels of TC, LDL-C	NA (no studies in children included)

Review ID	Data sources, timeframe	Research question(s)/ aim of the SR	Types of studies (Eligible/ Included)	Population (Eligible/ As in included studies)	Interventions Eligible/as in included studies)	Comparison (Eligible/ As in included studies)	Reported outcomes (Of interest/reported in included studies)	Approach applied to rate the certainty of evidence
							and APOB, decrease in the HDL-C levels ***Outcomes reported in included studies*** No studies in children included	

*) Multifactorial dyslipidemia (MFD) refers to "dyslipidemias involving abnormal lipids that are not FH. Multifactorial dyslipidemia in children and adolescents may be associated with environmental factors, such as excessive intake of saturated fat, high carbohydrate diets containing principally simple sugars, and sedentary lifestyle, with or without an inherited component" (5)

**) Secondary causes of dyslipidemia include: renal (chronic renal disease, hemolytic uremic syndrome, nephrotic syndrome); infectious (acute viral or bacterial infections, HIV, hepatitis); hepatic (obstructive liver disease, cholestasis, biliary cirrhosis, Alagille syndrome); inflammatory (systemic lupus erythematosus, juvenile rheumatoid arthritis); storage (glycogen storage disease, Gaucher disease, cystine storage disease, Tay-Sachs disease, Niemann- Pick disease); and other (Kawasaki disease, anorexia nervosa, cancer, previous solid organ transplant, progeria, idiopathic hypercalcemia, Klinefelter syndrome, Werner syndrome, polycystic ovary syndrome, type 1 or 2 diabetes) (5)

Abbreviations:

AEs: Adverse event; ALT : Alanine aminotransferase; APOB: Apolipoprotein B; AST : Aspartate transaminase; BMI: Body mass index; CCTs: Controlled clinical trial; CENTRAL: Cochrane Central Register of Controlled Trials; CK : Creatine Kinase; CVD : Cardiovascular disease; d: day; DHA: Docosahexaenoic acid; EPA : Eicosapentaenoic acid; FH: Familial hypercholesterolemia; FU: Follow-up; g: gram(s); GRADE : Grading of Recommendations Assessment, Development, and Evaluation; HDL-C: High-density lipoprotein cholesterol; ID: Identification; LDL-C: Low-density lipoprotein cholesterol; MFD: Multifactorial dyslipidemia; PCSK9: Proprotein convertase subtilisin/kexin type 9; RCTs: Randomized controlled trial; SR: Sytematic review; TC: Total cholesterol ; TG: Triglyceride ; ULN: Upper limit of normal; USPSTF : US Preventive Services Task Force; w: week; WHO: World Health Organisation;

3.3.3. Bewertung der methodischen Qualität der eingeschlossenen SÜ

Zur Bewertung der methodischen Qualität der eingeschlossenen systematischen Übersichten (SÜ) wurde die Checkliste des AMSTAR-2-Instruments verwendet (55). Die Fragen des AMSTAR-2-Instruments, welche den Einschluss von Studien oder die Durchführung einer Meta-Analyse voraussetzen, wurden bei der Bewertung nicht berücksichtigt, sofern in der SÜ keine Studie eingeschlossen wurde oder keine Meta-Analyse berichtet wurde.

Die Ergebnisse von AMSTAR 2-Bewertung für jede eingeschlossene SÜ sind in Tabelle 13 aufgeführt. Die methodische Qualität wurde für drei von acht SÜ einschließlich Guirguis- Blake et al. (5), Vuorio et al. (149), und Shawish et al. (150) als hoch eingestuft, während die SÜ von Anagnostis et al. (85) als moderat, Radaelli et al. b) (154) als niedrig, und Dombalis et al. (152), Radaelli et al. a) (151) Khorshidi et al. (153) kritisch niedrig bewertet wurde.

Aus Grund der kritisch niedrigen methodischen Qualität wurde die Ergebnisse, die in der SÜ von Dombalis et al. (152), Radaelli et al. a) (151) Khorshidi et al. (153) präsentiert wurden, nicht extrahiert und dargestellt. Die SÜ mit kritisch niedriger methodischer Qualität weisen mehrere kritische Mängel auf und sollte nicht als verlässliche Quelle für eine umfassende Zusammenfassung der untersuchten Studien betrachtet werden. Im Gegensatz dazu liefern die anderen drei SÜ von Guirguis- Blake et al. (5), Vuorio et al. (149), und Shawish et al. (150) mit hohen Methodenqualität eine verlässliche Recherche und Selektion auf der aggregierten Evidenzebene.

Durch Referenzmatrix wurde die Studienüberschneidung zwischen eingeschlossenen SÜ identifiziert (**Anhang G**). Die Ergebnisse der SÜ mit der aktuellen Literatursuche (Berichterstattung über alle relevanten Studien einschließlich der neuesten), der hohen Methodenqualität nach AMSTAR-2 Instrument (**Tabelle 13**), und einer Bewertungssystem gemäß GRADE-Richtlinien wurden zusammengefasst und in dieser Überprüfung präsentiert.

Tabelle 13: PICO-Frage 3 – Qualitätsbewertung der eingeschlossenen SÜ mit AMSTAR-2 Instrument (aus Le Thi et al. übernommen)

Item	Guirguis- Blake 2023 (5)	Dombalis 2021 (152)	Anagnostis 2020 (85)	Vuorio 2019 (149)	Radaelli 2018 a) (151)	Shawish 2021 (150)	Khorshidi 2023 (153)	Radaelli 2018 b) (154)
1. Did the research questions and inclusion criteria for the review include the components of PICO?	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
2. Did the report of the review contain an explicit statement that the review methods were established prior to the conduct of the review and did the report justify any significant deviations from the protocol?	Yes	No	Yes	Yes	Yes	Yes	No	Yes
3. Did the review authors explain their selection of the study designs for inclusion in the review?	Yes	No	Yes	Yes	No	Yes	No	No
4. Did the review authors use a comprehensive literature search strategy?	Yes	Partial Yes	Partial Yes	Yes	Partial Yes	Yes	Partial Yes	Partial Yes
5. Did the review authors perform study selection in duplicate?	Yes	No	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
6. Did the review authors perform data extraction in duplicate?	Yes	No	Yes	Yes	Yes	NA (No studies included)	Yes	NA (No studies included)
7. Did the review authors provide a list of excluded studies and justify the exclusions?	Yes	No	Yes	Yes	No	Yes	No	No
8. Did the review authors describe the included studies in adequate detail?	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	NA (No studies included)	Yes	NA (No studies included)
9. Did the review authors use a satisfactory technique for assessing the risk of bias (RoB) in individual studies that were included in the review?	Yes	No	Yes	Yes	Yes	NA (No studies included)	Yes	NA (No studies included)
10. Did the review authors report on the sources of funding for the studies included in the review?	No	No	No	No	No	NA (No studies included)	No	NA (No studies included)
11. If meta-analysis was performed did the review authors use appropriate methods for statistical combination of results?	Yes	No MA	Yes	Yes	Yes	NA (No studies included)	Yes	NA (No studies included)
12. If meta-analysis was performed, did the review authors assess the potential impact of RoB in individual studies on the results of the meta-analysis or other evidence synthesis?	Yes	No MA	Yes	Yes	Yes	NA (No studies included)	Yes	NA (No studies included)
13. Did the review authors account for RoB in individual studies when interpreting/ discussing the results of the review?	Yes	No	Yes	Yes	No	NA (No studies included)	Yes	NA (No studies included)

Item	Guirguis- Blake 2023 (5)	Dombalis 2021 (152)	Anagnostis 2020 (85)	Vuorio 2019 (149)	Radaelli 2018 a) (151)	Shawish 2021 (150)	Khorshidi 2023 (153)	Radaelli 2018 b) (154)
14. Did the review authors provide a satisfactory explanation for, and discussion of, any heterogeneity observed in the results of the review?	Yes	No	No	Yes	Yes	NA (No studies included)	Yes	NA (No studies included)
15. If they performed quantitative synthesis did the review authors carry out an adequate investigation of publication bias (small study bias) and discuss its likely impact on the results of the review?	Yes	No MA	Yes	Yes	No	NA (No studies included)	Yes	NA (No studies included)
16. Did the review authors report any potential sources of conflict of interest, including any funding they received for conducting the review?	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
Overall confidence in the results of the review (55)	**High**	**Critically low**	**Moderate**	**High**	**Critically low**	**High**	**Critically low**	**Low**

No MA: No meta-analysis; NA: not applicable; PICO: Patient/population, intervention, comparison and outcomes; RoB: Risk of bias;

Bold written items 2, 4, 7, 9, 11, 13, and 15 are so-called “critical domains”.

Overall confidence in the results of the review (55) was evaluated as follows:

- High: No or one non-critical weakness: the systematic review provides an accurate and comprehensive summary of the results of the available studies that address the question of interest.
- Moderate: More than one non-critical weakness*: the systematic review has more than one weakness but no critical flaws. It may provide an accurate summary of the results of the available studies that were included in the review; *Multiple non-critical weaknesses may diminish confidence in the review, and it may be appropriate to move the overall appraisal down from moderate to low confidence
- Low: One critical flaw with or without non-critical weaknesses: the review has a critical flaw and may not provide an accurate and comprehensive summary of the available studies that address the question of interest.
- Critically low: More than one critical flaw with or without non-critical weaknesses: the review has more than one critical flaw and should not be relied on to provide an accurate and comprehensive summary of the available studies.

3.3.4. Ergebnisse zu relevanten Endpunkten (aus Le Thi et al. übernommen)

Im Folgenden werden die Ergebnisse zu relevanten Endpunkten präsentiert, wobei eine Differenzierung nach Prüfintervention und Stratifizierung nach FH und MFD erfolgen.

Keine der eingeschlossenen Primärstudien berichtete Ergebnisse zu den kritischen Endpunkten „Verzögerung oder Reduktion der Inzidenz kardiovaskulärer Erkrankungen wie Myokardinfarkt, ischämischer Schlaganfall, kardiovaskuläre Mortalität und Gesamtmortalität im Erwachsenenalter“. Es lag daher keine Bewertung zu diesen kritischen Endpunkten vor.

Um die Überlappung der Ergebnisse der SÜ zu vermeiden, wurden die Ergebnisse von SÜ von Vuorio et al. 2019 (149) priorisiert extrahiert und für die Prüfintervention mit Statinen bei Kindern und Jugendlichen mit FH übernommen. Für alle anderen Prüfinterventionen für Kindern und Jugendlichen mit FH und MFD wurden die berichteten Ergebnisse von Guirguis-Blake et al. 2023 (5) in dieser Überprüfung mit einbezogen. Diese SÜ adressierten für diese Überprüfung relevanten Forschungsfrage, umfasste alle relevanten Studien, und wies auf eine hohe methodische Qualität im Vergleich zu anderen SÜ auf (**Tabelle 13**).

Die Bewertung der Verzerrungspotentiale der in der SÜ von Vuorio et al. 2019 aufgenommen Primärstudien für Statintherapie bei Kindern und Jugendlichen mit FH wurde in diese Überprüfung herangezogen. Aufgrund eines anderen Bewertungssystems wurden die Verzerrungspotentiale der Primärstudien der anderen Prüfinterventionen durch unser wissenschaftliches Team bewertet.

Die Evidenzqualität zu jedem patientenrelevanten Endpunkt durch unser wissenschaftliches Team gemäß den GRADE-Richtlinien (81) und dem AWMF-Regelwerk (82) erneut bewertet.

3.3.4.1. Bei Kindern und Jugendlichen mit FH: Vergleich Statintherapie mit Placebo

Tabelle 14: Evidenzprofil für den Vergleich Statintherapie mit Placebo zur Veränderung der Karotis-Intima-Media-Dicke (mm) bei Kindern und Jugendlichen mit FH

Faktoren der Qualität der Evidenz						Anzahl der Patienten & Patientinnen I; C	Mittelwert-Differenz [95 %-KI]	Qualität der Evidenz [a]
Studiendesign; N	**Studien-Limitationen**	**Inkonsistenz**	**Indirektheit**	**Fehlende Genauigkeit**	**Andere Faktoren**			
Veränderung der Karotis-Intima-Media-Dicke (mm) (Nachbeobachtungszeitraum: 2 Jahre)								
RCT, 1 (79)	nicht schwer-wiegend	nicht schwer-wiegend	schwer-wiegend [b]	schwer-wiegend [c]	keine	104; 107	MD 0.01 mm niedriger (0.03 mm niedriger bis 0 mm)	⨁⨁◯◯ Niedrig [b c]

a Unter Qualität der Evidenz wird die studienübergreifende endpunktbezogene Qualität der Evidenz verstanden, Anwendung des GRADE Ansatzes.
b Die Qualität der Evidenz wurde aufgrund des Surrogatsendpunkts um 1 Stufe abgewertet.
c Die Qualität der Evidenz wurde um 1 Stufe abgewertet, weil die 95 %-KI die klinisch relevante Schwelle überschreitet.

Abkürzungen: C: Vergleichsgruppe; GRADE: Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation; I: Prüfinterventionsgruppe; KI: Konfidenzintervall; MD: Mittelwertsdifferenz; N: Anzahl der Studien; RCT: randomisierte kontrollierte Studie

Tabelle 15: Evidenzprofil für den Vergleich Statintherapie mit Placebo zur Veränderung der flußvermittelten Vasodilatation (FMD) der Arteria brachialis bei Kindern und Jugendlichen mit FH

Faktoren der Qualität der Evidenz						Anzahl der Patienten & Patientinnen I; C	Mittelwert-Differenz [95 %-KI]	Qualität der Evidenz [a]
Studiendesign; N	**Studien-Limitationen**	**Inkonsistenz**	**Indirektheit**	**Fehlende Genauigkeit**	**Andere Faktoren**			
Veränderung der flußvermittelten Vasodilatation (FMD) der Arteria brachialis (Nachbeobachtungszeitraum: bis zu 1 Jahr)								
RCT, 1 (155)	schwer-wiegend [b]	nicht schwer-wiegend	schwer-wiegend [c]	nicht schwer-wiegend	keine	28; 22	MD 2.7 % höher (0.42% höher bis 4.98% höher)	⨁⨁◯◯ Niedrig [b c]

a Unter Qualität der Evidenz wird die studienübergreifende endpunktbezogene Qualität der Evidenz verstanden, Anwendung des GRADE Ansatzes.
b Die Qualität der Evidenz wurde aufgrund unklarer Verzerrungspotentiale um 1 Stufe abgewertet: Methoden zur Verdeckung der Gruppenzuteilung wurden in keiner der eingeschlossenen Studien beschrieben und die Methode der Randomisierung wurde in mehr als der Hälfte der eingeschlossenen Studien nicht angegeben.
c Die Qualität der Evidenz wurde aufgrund des Surrogatsendpunkts um 1 Stufe abgewertet.

Abkürzungen: C: Vergleichsgruppe; GRADE: Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation; I: Prüfinterventionsgruppe; KI: Konfidenzintervall; MD: Mittelwertsdifferenz; N: Anzahl der Studien; RCT: randomisierte kontrollierte Studie

Tabelle 16: Evidenzprofil für den Vergleich Statintherapie mit Placebo zur Veränderung des Serum-LDL-Cholesterins (%) bei Kindern und Jugendlichen mit FH

Faktoren der Qualität der Evidenz						Anzahl der Patienten & Patientinnen I; C	Mittelwert-Differenz [95 %-KI]	Qualität der Evidenz [a]
Studiendesign; N	**Studien-Limitationen**	**Inkonsistenz**	**Indirektheit**	**Fehlende Genauigkeit**	**Andere Faktoren**			
Veränderung des Serum-LDL-Cholesterins (%) (Nachbeobachtungszeitraum: bis zu 48 Monaten)								
RCT, 6 (78, 156-160)	nicht schwer-wiegend	nicht schwer-wiegend [b]	schwer-wiegend [c]	nicht schwer-wiegend	keine	451; 218	MD 32.15 % niedriger (34.9% niedriger bis 29.4% niedriger)	⨁⨁⨁◯ Moderat [b c]

a Unter Qualität der Evidenz wird die studienübergreifende endpunktbezogene Qualität der Evidenz verstanden, Anwendung des GRADE Ansatzes.

b Erhebliche statistische Heterogenität zwischen kleinen und großen positiven Effekten, die allerdings an unterschiedlichen Statinen und Dosis der untersuchten Interventionen liegen.

c Die Qualität der Evidenz wurde aufgrund des Surrogatsendpunkts um 1 Stufe abgewertet.

Abkürzungen: C: Vergleichsgruppe; GRADE: Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation; I: Prüfinterventionsgruppe; KI: Konfidenzintervall; MD: Mittelwertsdifferenz; N: Anzahl der Studien; RCT: randomisierte kontrollierte Studie

Tabelle 17: Evidenzprofil für den Vergleich Statintherapie mit Placebo zur Veränderung des Serum-Gesamtcholesterins (%) bei Kindern und Jugendlichen mit FH

Faktoren der Qualität der Evidenz						Anzahl der Patienten & Patientinnen I; C	Mittelwert-Differenz [95 %-KI]	Qualität der Evidenz [a]
Studiendesign; N	**Studien-Limitationen**	**Inkonsistenz**	**Indirektheit**	**Fehlende Genauigkeit**	**Andere Faktoren**			
Veränderung der Serum-Gesamtcholesterin (%) (Nachbeobachtungszeitraum: bis zu 48 Monaten)								
RCT, 6 (78, 156-160)	nicht schwer-wiegend	nicht schwer-wiegend [b]	schwer-wiegend [c]	nicht schwer-wiegend	keine	451; 218	MD 26.53 % niedriger (28.54% niedriger bis 24.51% niedriger)	⨁⨁⨁◯ Moderat [b c]

a Unter Qualität der Evidenz wird die studienübergreifende endpunktbezogene Qualität der Evidenz verstanden, Anwendung des GRADE Ansatzes.

b Erhebliche statistische Heterogenität zwischen kleinen und großen positiven Effekten, die allerdings an unterschiedlichen Statinen und Dosis der untersuchten Interventionen liegen.

c Die Qualität der Evidenz wurde aufgrund des Surrogatsendpunkts um 1 Stufe abgewertet.

Abkürzungen: C: Vergleichsgruppe; GRADE: Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation; I: Prüfinterventionsgruppe; KI: Konfidenzintervall; MD: Mittelwertsdifferenz; N: Anzahl der Studien; RCT: randomisierte kontrollierte Studie

Tabelle 18: Evidenzprofil für den Vergleich Statintherapie mit Placebo zur Veränderung der Pubertätsentwicklung (Tanner stage ≥1) bei Kindern und Jugendlichen mit FH

Faktoren der Qualität der Evidenz						Anzahl der Patienten		Effekt		Qualität der Evidenz [a]
Studien-design; N	Studien-Limitationen	Inkonsistenz	Indirektheit	Fehlende Genauigkeit	Andere Faktoren	[I/N]	[C/N]	RR [95 %-KI]	RD [95 %-KI]	
Veränderung der Pubertätsentwicklung (Tanner stage ≥1) (%) (Nachbeobachtungszeitraum: bis zu 2 Jahren)										
RCT, 1 (79)	nicht schwer-wiegend	nicht schwer-wiegend	schwer-wiegend [b]	schwer-wiegend [c]	keine	63/104 (60.6%)	68/107 (63.6%)	RR 0.95 (0.77 bis 1.18)	32 pro 1.000 weniger (von 146 weniger bis 114 mehr)	⨁⨁◯◯ Niedrig [b c]

a Unter Qualität der Evidenz wird die studienübergreifende endpunktbezogene Qualität der Evidenz verstanden, Anwendung des GRADE Ansatzes.

b Die Qualität der Evidenz wurde aufgrund Indirektheit um 1 Stufe abgewertet: Es ist unklar, ob die beobachteten Veränderungen in der Pubertät durch die Behandlung mit Statinen oder durch altersbedingte Entwicklung hervorrufen sind.

c Die Qualität der Evidenz wurde aufgrund fehlender Genauigkeit um 1 Stufe abgewertet: 95%-KI überschreitet die klinisch relevante Schwelle

Abkürzungen: C: Vergleichsgruppe; GRADE: Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation; I: Prüfinterventionsgruppe; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Studien; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RD: absolute Risikodifferenz; RR: relatives Risiko

Tabelle 19: Evidenzprofil für den Vergleich Statintherapie mit Placebo hinsichtlich aller gemeldeten unerwünschten Ereignissen bei Kindern und Jugendlichen mit FH

Faktoren der Qualität der Evidenz						Anzahl der Patienten		Effekt		Qualität der Evidenz [a]
Studien-design; N	Studien-Limitationen	Inkonsistenz	Indirektheit	Fehlende Genauigkeit	Andere Faktoren	[I/N]	[C/N]	RR [95 %-KI]	RD [95 %-KI]	
Alle gemeldeten unerwünschten Ereignisse (%) (Nachbeobachtungszeitraum: bis zu 1 Jahr)										
RCT, 2 (158, 160)	schwer-wiegend [b]	nicht schwer-wiegend	nicht schwer-wiegend	nicht schwer-wiegend	keine	52/153 (34.0%)	49/123 (39.8%)	RR 1.01 (0.81 bis 1.26)	4 pro 1.000 mehr (von 76 weniger bis 104 mehr)	⨁⨁⨁◯ Moderat [b]

a Unter Qualität der Evidenz wird die studienübergreifende endpunktbezogene Qualität der Evidenz verstanden, Anwendung des GRADE Ansatzes.
b Die Qualität der Evidenz wurde aufgrund unklarer Verzerrungspotentiale um 1 Stufe abgewertet: Methoden zur Verdeckung der Gruppenzuteilung wurden in keiner der eingeschlossenen Studien beschrieben und die Methode der Randomisierung wurde in mehr als der Hälfte der eingeschlossenen Studien nicht angegeben.

Abkürzungen: C: Vergleichsgruppe; GRADE: Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation; I: Prüfinterventionsgruppe; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Studien; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RD: absolute Risikodifferenz; RR: relatives Risiko

Tabelle 20: Evidenzprofil für den Vergleich Statintherapie mit Placebo zum Anstieg der Leberenzyme (ALT oder AST) auf > 3-fach des oberen Referenzwertes bei Kindern und Jugendlichen mit FH

Faktoren der Qualität der Evidenz						Narrative Beschreibung	Qualität der Evidenz [a]
Studien-design; N	**Studien-Limitationen**	**Inkonsistenz**	**Indirektheit**	**Fehlende Genauigkeit**	**Andere Faktoren**		
Anstieg der Leberenzyme (ALT oder AST) auf > 3-fach des oberen Referenzwertes (>3xULN) (%) zu allen Zeitpunkten (Nachbeobachtungszeitraum: vom 1 Monat bis zu 2 Jahren)							
RCT, 7 (78, 79, 156-160)	schwer-wiegend [b]	nicht schwer-wiegend	nicht schwer-wiegend	schwer-wiegend [c]	keine	Kein signifikanter Unterschied zwischen der Anzahl der Patienten mit Anstieg in Leberenzymen (ALT oder AST) auf >3xULN in beiden Prüf- und Vergleichsgruppen zu jedem Zeitpunkt, N bis zu 924. In der Vergleichsgruppe: 2 Patienten mit Anstieg von AST-Werten auf >3xULN und keine Patienten mit Anstieg von ALT-Werten >3xULN zu allen Zeitpunkten. In der Prüfinterventionsgruppe mit Statinen: 4 Patienten mit Anstieg von AST-Werten auf >3xULN und 4 Patienten mit Anstieg von ALT-Werten auf >3xULN zu allen Zeitpunkten.	⨁⨁◯◯ Niedrig [b c]

a Unter Qualität der Evidenz wird die studienübergreifende endpunktbezogene Qualität der Evidenz verstanden, Anwendung des GRADE Ansatzes.
b Die Qualität der Evidenz wurde aufgrund unklarer Verzerrungspotentiale um 1 Stufe abgewertet: Methoden zur Verdeckung der Gruppenzuteilung wurden in einer der eingeschlossenen Studien beschrieben und die Methode der Randomisierung wurde in mehr als der Hälfte der eingeschlossenen Studien nicht angegeben.
c Die Qualität der Evidenz wurde aufgrund fehlender Genauigkeit um 1 Stufe abgewertet. Dies ist auf die breiten Konfidenzintervalle der gepoolten Effekte bei einer sehr geringen Anzahl an Ereignissen zurückzuführen.

Abkürzungen: ALT: Alanin-Aminotransferase; AST: Aspartat-Aminotransferase; C: Vergleichsgruppe; GRADE: Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation; I: Prüfinterventionsgruppe; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Studien; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RD: absolute Risikodifferenz; RR: relatives Risiko; ULN: Upper limit of normal (der obere Referenzwert)

Tabelle 21: Evidenzprofil für den Vergleich Statintherapie mit Placebo hinsichtlich Myopathie und Creatin-Kinase (CK)-Erhöhung auf > 10-fach des oberen Referenzwertes bei Kindern und Jugendlichen mit FH

Faktoren der Qualität der Evidenz						Narrative Beschreibung	Qualität der Evidenz [a]
Studien-design; N	**Studien-Limitationen**	**Inkonsistenz**	**Indirektheit**	**Fehlende Genauigkeit**	**Andere Faktoren**		
Myopathie und CK-Erhöhung auf > 10-fach des oberen Referenzwertes (>10xULN) (%) zu allen Zeitpunkten (Nachbeobachtungszeitraum: vom 1 Monat bis zu 1 Jahr)							
RCT, 6 (78, 156-158, 160, 161)	schwer-wiegend [b]	nicht schwer-wiegend	nicht schwer-wiegend	schwer-wiegend [c]	keine	Kein signifikanter Unterschied zwischen der Anzahl der Patienten mit CK-Erhöhung auf >10xULN in beiden Prüf- und Vergleichsgruppen zu jedem Zeitpunkt, N bis zu 669. In der Vergleichsgruppe: 2 Patienten mit CK-Erhöhung auf >10xULN zu allen Zeitpunkten. In der Prüfinterventionsgruppe mit Statinen: 5 Patienten CK-Erhöhung auf >10xULN zu allen Zeitpunkten.	⨁⨁◯◯ Niedrig [b c]

a Unter Qualität der Evidenz wird die studienübergreifende endpunktbezogene Qualität der Evidenz verstanden, Anwendung des GRADE Ansatzes.
b Die Qualität der Evidenz wurde aufgrund unklarer Verzerrungspotentiale um 1 Stufe abgewertet: Methoden zur Verdeckung der Gruppenzuteilung wurden in keiner der eingeschlossenen Studien beschrieben und die Methode der Randomisierung wurde in mehr als der Hälfte der eingeschlossenen Studien nicht angegeben.
c Die Qualität der Evidenz wurde aufgrund fehlender Genauigkeit um 1 Stufe abgewertet. Dies ist auf die breiten Konfidenzintervalle der gepoolten Effekte bei einer sehr geringen Anzahl an Ereignissen zurückzuführen.

Abkürzungen: C: Vergleichsgruppe; CK: Creatin-Kinase; GRADE: Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation; I: Prüfinterventionsgruppe; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Studien; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RD: absolute Risikodifferenz; RR: relatives Risiko; ULN: Upper limit of normal (der obere Referenzwert)

3.3.4.2. Bei Kindern und Jugendlichen mit FH: Vergleich Gallensäurebinder (bile acid sequestrants) mit Placebo

Tabelle 22: Evidenzprofil für den Vergleich Gallensäurebinder (bile acid sequestrants) mit Placebo zur Veränderung des Serum-LDL-Cholesterins bei Kindern und Jugendlichen mit FH

Faktoren der Qualität der Evidenz						Narrative Beschreibung	Qualität der Evidenz [a]
Studien-design; N	Studien-Limitationen	Inkonsistenz	Indirektheit	Fehlende Genauigkeit	Andere Faktoren		
Veränderung des Serum-LDL-Cholesterins (mg/dL) (Nachbeobachtungszeitraum: 8 bis 52 Wochen)							
RCT, 3 (162-164)	nicht schwer-wiegend	nicht schwer-wiegend	schwer-wiegend [b]	schwer-wiegend [c]	keine	MD: -13.2 bis −45.9 mg/dL (Wirkung nach Dosis); MD in %: -18.30% **Stein, 2010: Intervention - Colesevelam** n (I;C)=63; 65 (Dosis 3,75g); MD (95%-KI): -26.10 mg/dL (-41.43 bis -10.77) n (I;C)=63; 65 (Dosis 1,875g); MD (95%-KI): -13.20 mg/dL (-27.27 bis 0.87) **Tonstad, 1996 a: Intervention - Cholestyramin** n (I;C)=22; 26; MD in % (95%-KI): -18.30% (-26.71 bis -9.89) **Tonstad, 1996 b: Intervention - Colestipol** n (I;C)=29; 30; MD (95%-KI): -45.90 mg/dL (-71.09 bis -20.71)	⨁⨁◯◯ Niedrig [b c]

a Unter Qualität der Evidenz wird die studienübergreifende endpunktbezogene Qualität der Evidenz verstanden, Anwendung des GRADE Ansatzes.

b Die Qualität der Evidenz wurde aufgrund des Surrogatsendpunkts um 1 Stufe abgewertet.

c Die Qualität der Evidenz wurde aufgrund fehlender Genauigkeit um 1 Stufe abgewertet: 95%-KI überschreitet die klinisch relevante Schwelle.

Abkürzungen: C: Vergleichsgruppe; GRADE: Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation; I: Prüfinterventionsgruppe; KI: Konfidenzintervall; MD: Mittelwertsdifferenz; N: Anzahl der Studien; RCT: randomisierte kontrollierte Studie.

Tabelle 23: Evidenzprofil für den Vergleich Gallensäurebinder (bile acid sequestrants) mit Placebo zur Veränderung des Serum-Gesamtcholesterins bei Kindern und Jugendlichen mit FH

Faktoren der Qualität der Evidenz						Narrative Beschreibung	Qualität der Evidenz [a]
Studien-design; N	**Studien-Limitationen**	**Inkonsistenz**	**Indirektheit**	**Fehlende Genauigkeit**	**Andere Faktoren**		
Veränderung des Serum-Gesamtcholesterins (mg/dL) (Nachbeobachtungszeitraum: 8 bis 52 Wochen)							
RCT, 3 (162-164)	nicht schwer-wiegend	nicht schwer-wiegend	schwer-wiegend [b]	schwer-wiegend [c]	keine	MD: -10,6 bis -40,60 mg/dL (Wirkung nach Dosis); MD in %: -14,50% **Stein, 2010: Intervention - Colesevelam** n (I;C)=63; 65 (Dosis 3,75g); MD (95%-KI): 22,10 mg/dL (-38,03 bis -6,17) n (I;C)=63; 65 (Dosis 1,875g); MD (95%-KI): -10,60 mg/dL (-25,37 bis 4,17) **Tonstad, 1996 a: Intervention - Cholestyramin** n (I;C)=36; 36; MD in % (95%-KI): -14,50% (-21,74% bis -7,26%) **Tonstad, 1996 b: Intervention - Colestipol** n (I;C)=29; 30; MD (95%-KI): -40.60 mg/dL (-67.88 bis -13.32)	⨁⨁◯◯ Niedrig [b c]

a Unter Qualität der Evidenz wird die studienübergreifende endpunktbezogene Qualität der Evidenz verstanden, Anwendung des GRADE Ansatzes.

b Die Qualität der Evidenz wurde aufgrund des Surrogatsendpunkts um 1 Stufe abgewertet.

c Die Qualität der Evidenz wurde aufgrund fehlender Genauigkeit um 1 Stufe abgewertet: 95%-KI überschreitet die klinisch relevante Schwelle.

Abkürzungen: C: Vergleichsgruppe; GRADE: Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation; I: Prüfinterventionsgruppe; KI: Konfidenzintervall; MD: Mittelwertsdifferenz; N: Anzahl der Studien; RCT: randomisierte kontrollierte Studie.

Tabelle 24: Evidenzprofil für den Vergleich Gallensäurebinder (bile acid sequestrants) mit Placebo hinsichtlich aller Nebenwirkungen einschließlich gemeldeter unerwünschter Ereignisse und Schäden bei Kindern und Jugendlichen mit FH

Faktoren der Qualität der Evidenz						Narrative Beschreibung	Qualität der Evidenz [a]
Studien-design; N	**Studien-Limitationen**	**Inkonsistenz**	**Indirektheit**	**Fehlende Genauigkeit**	**Andere Faktoren**		
Alle Nebenwirkungen einschließlich gemeldeter unerwünschter Ereignisse und Schäden (Nachbeobachtungszeitraum: bis zu 52 Wochen)							
RCT, 3 (162-164)	schwer-wiegend [b]	nicht schwer-wiegend	nicht schwer-wiegend	sehr schwer-wiegend [c]	keine	Ähnlicher Anteil von den gemeldeten Nebenwirkungen in der Interventionsgruppe (I) und der Kontrollgruppe (C).	⨁◯◯◯ Sehr niedrig [b] [c]

a Unter Qualität der Evidenz wird die studienübergreifende endpunktbezogene Qualität der Evidenz verstanden, Anwendung des GRADE Ansatzes.

b Die Qualität der Evidenz wurde aufgrund unklarer Verzerrungspotentiale um 1 Stufe abgewertet: Methoden zur Verdeckung der Gruppenzuteilung und Methode der Randomisierung wurden in keiner der eingeschlossenen Studien beschrieben; hohe Studienabbruchsrate in einer Studie; unklare Verzerrungspotential bezüglich selektiven Reportings in zwei Studien, jedoch unwahrscheinlich.

c Die Qualität der Evidenz wurde aufgrund kleiner Studien mit geringer Anzahl von Ereignissen um 2 Stufen abgewertet.

Abkürzungen: C: Vergleichsgruppe; GRADE: Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation; I: Prüfinterventionsgruppe; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Studien; RCT: randomisierte kontrollierte Studie.

3.3.4.3. Bei Kindern und Jugendlichen mit FH: Vergleich Ezetimib mit Placebo

Tabelle 25: Evidenzprofil für den Vergleich Ezetimib mit Placebo zur Veränderung des Serum-LDL-Cholesterins bei Kindern und Jugendlichen mit FH

Faktoren der Qualität der Evidenz						Anzahl der Patienten & Patientinnen I; C	Mittelwert-Differenz [95 %-KI]	Qualität der Evidenz [a]
Studiendesign; N	**Studien-Limitationen**	**Inkonsistenz**	**Indirektheit**	**Fehlende Genauigkeit**	**Andere Faktoren**			
Veränderung des Serum-LDL-Cholesterins (mg/dL) (Nachbeobachtungszeitraum: 12 Wochen)								
RCT, 1 (165)	nicht schwer-wiegend	nicht schwer-wiegend	schwer-wiegend [b]	nicht schwer-wiegend	keine	85; 42	MD 63 mg/dL niedriger (79.5 niedriger bis 46.5 niedriger)	⨁⨁⨁◯ Moderat [b]

a Unter Qualität der Evidenz wird die studienübergreifende endpunktbezogene Qualität der Evidenz verstanden, Anwendung des GRADE Ansatzes.
b Die Qualität der Evidenz wurde aufgrund des Surrogatsendpunkts und Einschluss eines kleinen Anteils von Kindern mit MFD (91% Kindern mit FH, 9% Kindern mit MFD) um 1 Stufe abgewertet.

Abkürzungen: C: Vergleichsgruppe; GRADE: Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation; I: Prüfinterventionsgruppe; KI: Konfidenzintervall; MD: Mittelwertsdifferenz; N: Anzahl der Studien; RCT: randomisierte kontrollierte Studie.

Tabelle 26: Evidenzprofil für den Vergleich Ezetimib mit Placebo zur Veränderung des Serum-Gesamtcholesterins bei Kindern und Jugendlichen mit FH

Faktoren der Qualität der Evidenz						Anzahl der Patienten & Patientinnen I; C	Mittelwert-Differenz [95 %-KI]	Qualität der Evidenz [a]
Studiendesign; N	**Studien-Limitationen**	**Inkonsistenz**	**Indirektheit**	**Fehlende Genauigkeit**	**Andere Faktoren**			
Veränderung des Serum-Gesamtcholesterins (mg/dL) (Nachbeobachtungszeitraum: 12 Wochen)								
RCT, 1 (165)	nicht schwer-wiegend	nicht schwer-wiegend	schwer-wiegend [b]	nicht schwer-wiegend	keine	85; 42	MD 64 mg/dL niedriger (81.1 niedriger bis 46.9 niedriger)	⨁⨁⨁◯ Moderat [b]

a Unter Qualität der Evidenz wird die studienübergreifende endpunktbezogene Qualität der Evidenz verstanden, Anwendung des GRADE Ansatzes.
b Die Qualität der Evidenz wurde aufgrund des Surrogatsendpunkts und Einschluss eines kleinen Anteils von Kindern mit MFD (91% Kindern mit FH, 9% Kindern mit MFD) um 1 Stufe abgewertet.

Abkürzungen: C: Vergleichsgruppe; GRADE: Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation; I: Prüfinterventionsgruppe; KI: Konfidenzintervall; MD: Mittelwertsdifferenz; N: Anzahl der Studien; RCT: randomisierte kontrollierte Studie.

Tabelle 27: Evidenzprofil für den Vergleich Ezetimib mit Placebo hinsichtlich aller Nebenwirkungen einschließlich gemeldeter unerwünschter Ereignisse und Schäden bei Kindern und Jugendlichen mit FH

Faktoren der Qualität der Evidenz						Narrative Beschreibung	Qualität der Evidenz [a]
Studien-design; N	**Studien-Limitationen**	**Inkonsistenz**	**Indirektheit**	**Fehlende Genauigkeit**	**Andere Faktoren**		
Alle Nebenwirkungen einschließlich gemeldeter unerwünschter Ereignisse und Schäden (Nachbeobachtungszeitraum: 12 Wochen)							
RCT, 1 (165)	nicht schwer-wiegend	nicht schwer-wiegend	nicht schwer-wiegend	sehr schwer-wiegend [b]	keine	Ähnlicher Anteil von den gemeldeten Nebenwirkungen in der Interventionsgruppe (I) und der Kontrollgruppe (C).	⨁⨁◯◯ Niedrig [b]

a Unter Qualität der Evidenz wird die studienübergreifende endpunktbezogene Qualität der Evidenz verstanden, Anwendung des GRADE Ansatzes.
b Die Qualität der Evidenz wurde aufgrund kleiner Studien mit sehr geringer Anzahl von Ereignissen um 2 Stufe abgewertet.

Abkürzungen: C: Vergleichsgruppe; GRADE: Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation; I: Prüfinterventionsgruppe; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Studien; RCT: randomisierte kontrollierte Studie.

3.3.4.4. Bei Kindern und Jugendlichen mit FH: Vergleich Fibrate (bezafibrate) mit Placebo

Tabelle 28: Evidenzprofil für den Vergleich Fibrate (bezafibrate) mit Placebo zur Veränderung des Serum-Gesamtcholesterins (mg/dL) bei Kindern und Jugendlichen mit FH

Faktoren der Qualität der Evidenz						Anzahl der Patienten & Patientinnen I; C	Mittelwert-Differenz [95 %-KI]	Qualität der Evidenz [a]
Studiendesign; N	**Studien-Limitationen**	**Inkonsistenz**	**Indirektheit**	**Fehlende Genauigkeit**	**Andere Faktoren**			
Veränderung des Serum-Gesamtcholesterins (mg/dL) (Nachbeobachtungszeitraum: 13 Wochen)								
RCT, 1 (166)	sehr schwer-wiegend [b]	nicht schwer-wiegend	schwer-wiegend [c]	schwer-wiegend [d]	keine	14; 14	MD 84.9 mg/dL niedriger (126.15 niedriger bis 43.65 niedriger)	⨁◯◯◯ Sehr niedrig [b c d]

a Unter Qualität der Evidenz wird die studienübergreifende endpunktbezogene Qualität der Evidenz verstanden, Anwendung des GRADE Ansatzes.

b Die Qualität der Evidenz wurde aufgrund unklarer Verzerrungspotentiale um 2 Stufe abgewertet: Methoden zur Verdeckung der Gruppenzuteilung und Methode der Randomisierung wurden in der eingeschlossenen Studie nicht beschrieben; unklares Risiko für Attritionsbias, unklare Verzerrungspotential bezüglich selektiven Reportings, jedoch unwahrscheinlich; Cross-over-Studiendesign und keine Angabe über Wash-out Zeitraum.

c Die Qualität der Evidenz wurde aufgrund des Surrogatsendpunkts um 1 Stufe abgewertet.

d Die Qualität der Evidenz wurde aufgrund sehr kleiner Stichprobe um 1 Stufe abgewertet: Die Studie entspricht nicht dem Optimal Information Size.

Abkürzungen: C: Vergleichsgruppe; GRADE: Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation; I: Prüfinterventionsgruppe; KI: Konfidenzintervall; MD: Mittelwertsdifferenz; N: Anzahl der Studien; RCT: randomisierte kontrollierte Studie.

Tabelle 29: Evidenzprofil für den Vergleich Fibrate (bezafibrate) mit Placebo zur Veränderung des Serum-HDL-Cholesterins (mg/dL) bei Kindern und Jugendlichen mit FH

Faktoren der Qualität der Evidenz						Anzahl der Patienten & Patientinnen I; C	Mittelwert-Differenz [95 %-KI]	Qualität der Evidenz [a]
Studiendesign; N	**Studien-Limitationen**	**Inkonsistenz**	**Indirektheit**	**Fehlende Genauigkeit**	**Andere Faktoren**			
Veränderung des Serum-HDL-Cholesterins (mg/dL) (Nachbeobachtungszeitraum: 13 Wochen)								
RCT, 1 (166)	sehr schwer-wiegend [b]	nicht schwer-wiegend	schwer-wiegend [c]	schwer-wiegend [d]	keine	14; 14	MD 6.6 mg/dL höher (1.49 niedriger to 14.69 höher)	⨁◯◯◯ Sehr niedrig [b c d]

a Unter Qualität der Evidenz wird die studienübergreifende endpunktbezogene Qualität der Evidenz verstanden, Anwendung des GRADE Ansatzes.
b Die Qualität der Evidenz wurde aufgrund unklarer Verzerrungspotentiale um 2 Stufe abgewertet: Methoden zur Verdeckung der Gruppenzuteilung und Methode der Randomisierung wurden in der eingeschlossenen Studie nicht beschrieben; unklares Risiko für Attritionsbias, unklare Verzerrungspotential bezüglich selektiven Reportings, jedoch unwahrscheinlich; Cross-over-Studiendesign und keine Angabe über Wash-out Zeitraum.
c Die Qualität der Evidenz wurde aufgrund des Surrogatsendpunkts um 1 Stufe abgewertet.
d Die Qualität der Evidenz wurde um 1 Stufe abgewertet: Die 95%-KI überschreitet die klinisch relevante Schwelle.

Abkürzungen: C: Vergleichsgruppe; GRADE: Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation; I: Prüfinterventionsgruppe; KI: Konfidenzintervall; MD: Mittelwertsdifferenz; N: Anzahl der Studien; RCT: randomisierte kontrollierte Studie.

Tabelle 30: Evidenzprofil für den Vergleich Fibrate (bezafibrate) mit Placebo zur Veränderung der Triglyceride (mg/dL) bei Kindern und Jugendlichen mit FH

Faktoren der Qualität der Evidenz						Anzahl der Patienten & Patientinnen I; C	Mittelwert-Differenz [95 %-KI]	Qualität der Evidenz [a]
Studiendesign; N	**Studien-Limitationen**	**Inkonsistenz**	**Indirektheit**	**Fehlende Genauigkeit**	**Andere Faktoren**			
Veränderung der Triglyceride (mg/dL) (Nachbeobachtungszeitraum: 13 Wochen)								
RCT, 1 (166)	sehr schwer-wiegend [b]	nicht schwer-wiegend	schwer-wiegend [c]	schwer-wiegend [d]	keine	14; 14	MD 17.7 mg/dL niedriger (38.8 niedriger bis 3.4 höher)	⨁◯◯◯ Sehr niedrig [b c d]

a Unter Qualität der Evidenz wird die studienübergreifende endpunktbezogene Qualität der Evidenz verstanden, Anwendung des GRADE Ansatzes.

b Die Qualität der Evidenz wurde aufgrund unklarer Verzerrungspotentiale um 2 Stufe abgewertet: Methoden zur Verdeckung der Gruppenzuteilung und Methode der Randomisierung wurden in der eingeschlossenen Studie nicht beschrieben; unklares Risiko für Attritionsbias, unklare Verzerrungspotential bezüglich selektiven Reportings, jedoch unwahrscheinlich; Cross-over-Studiendesign und keine Angabe über Wash-out Zeitraum.

c Die Qualität der Evidenz wurde aufgrund des Surrogatsendpunkts um 1 Stufe abgewertet.

d Die Qualität der Evidenz wurde um 1 Stufe abgewertet: Die 95%-KI überschreitet die klinisch relevante Schwelle.

Abkürzungen: C: Vergleichsgruppe; GRADE: Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation; I: Prüfinterventionsgruppe; KI: Konfidenzintervall; MD: Mittelwertsdifferenz; N: Anzahl der Studien; RCT: randomisierte kontrollierte Studie.

Tabelle 31: Evidenzprofil für den Vergleich Fibrate (bezafibrate) mit Placebo hinsichtlich aller Nebenwirkungen einschließlich gemeldeter unerwünschter Ereignisse und Schäden bei Kindern und Jugendlichen mit FH

Faktoren der Qualität der Evidenz						Narrative Beschreibung	Qualität der Evidenz [a]
Studien-design; N	Studien-Limitationen	Inkonsistenz	Indirektheit	Fehlende Genauigkeit	Andere Faktoren		
Alle Nebenwirkungen einschließlich gemeldeter unerwünschter Ereignisse und Schäden (Nachbeobachtungszeitraum: 13 Wochen)							
RCT, 1 (166)	sehr schwer-wiegend [b]	nicht schwer-wiegend	nicht schwer-wiegend	sehr schwer-wiegend [c]	keine	Vorübergehende Anstieg von ALT-Werten beim 1 Patient in Prüfinterventionsgruppe Erhöhung der Alkaline Phosphatase beim 1 Patient in Prüfinterventionsgruppe	⨁◯◯◯ Sehr niedrig [b] [c]

a Unter Qualität der Evidenz wird die studienübergreifende endpunktbezogene Qualität der Evidenz verstanden, Anwendung des GRADE Ansatzes.
b Die Qualität der Evidenz wurde aufgrund unklarer Verzerrungspotentiale um 1 Stufe abgewertet: Methoden zur Verdeckung der Gruppenzuteilung und Methode der Randomisierung wurden in der eingeschlossenen Studie nicht beschrieben; unklares Risiko für Attritionsbias, unklare Verzerrungspotential bezüglich selektiven Reportings, jedoch unwahrscheinlich; Cross-over-Studiendesign und keine Angabe über Wash-out Zeitraum.
c Die Qualität der Evidenz wurde aufgrund kleiner Studien mit geringer Anzahl von Ereignissen um 2 Stufen abgewertet.

Abkürzungen: C: Vergleichsgruppe; GRADE: Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation; I: Prüfinterventionsgruppe; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Studien; RCT: randomisierte kontrollierte Studie.

3.3.4.5. Bei Kindern und Jugendlichen mit FH: Vergleich Proproteinkonvertase Subtilisin/Kexin-Typ 9-Hemmer (PCSK9-Hemmer) mit Placebo

Tabelle 32: Evidenzprofil für den Vergleich PCSK9-Hemmer[a] mit Placebo zur Veränderung des Serum-Gesamtcholesterins (%) bei Kindern und Jugendlichen mit FH

Faktoren der Qualität der Evidenz						Anzahl der Patienten & Patientinnen n (I; C) Mittelwert-Differenz [95 %-KI]	Qualität der Evidenz [b]
Studien-design; N	Studien-Limitationen	Inkonsistenz	Indirektheit	Fehlende Genauigkeit	Andere Faktoren		
Veränderung des Serum-Gesamtcholesterins (%) (Nachbeobachtungszeitraum: 24 Wochen)							
RCT, 1 (167)	nicht schwer-wiegend	nicht schwer-wiegend	schwer-wiegend [c]	nicht schwer-wiegend	keine	**Santos 2024 (Q2W): Intervention - Alirocumab alle 2 Wochen vs. Placebo** n (I;C)=49; 25; MD in %-Veränderung (97.5% KI): −30.8% (−39.8 bis −21.9) **Santos 2024 (Q4W): Intervention - Alirocumab alle 4 Wochen vs. Placebo** n (I;C)=52; 27; MD in %-Veränderung (97.5% CI): −23.3% (−33.5 bis −13.1)	⨁⨁⨁◯ Moderat[c]

a PCSK9-Hemmer: Alirocumab (40mg alle 2 Wochen (Q2W) oder 150mg alle 4 Wochen (Q4W) bei Kindern <50 kg; 75mg alle 2 Wochen (Q2W) oder 300mg alle 4 Wochen (Q4W) bei Kindern ≥50 kg, in Woche 12 angepasst, wenn der LDL-C-Wert in Woche 8 bei 110 mg/dL oder höher lag) (113)
b Unter Qualität der Evidenz wird die studienübergreifende endpunktbezogene Qualität der Evidenz verstanden, Anwendung des GRADE Ansatzes.
c Die Qualität der Evidenz wurde aufgrund des Surrogatsendpunkts um 1 Stufe abgewertet.

Abkürzungen: C: Vergleichsgruppe; GRADE: Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation; I: Prüfinterventionsgruppe; KI: Konfidenzintervall; MD: Mittelwertsdifferenz; N: Anzahl der Studien; RCT: randomisierte kontrollierte Studie.

Tabelle 33: Evidenzprofil für den Vergleich PCSK9-Hemmer[a] mit Placebo zur Veränderung des Serum-LDL-Cholesterins (%) bei Kindern und Jugendlichen mit FH

Faktoren der Qualität der Evidenz						Anzahl der Patienten & Patientinnen n (I; C) Mittelwert-Differenz [95 %-KI]	Qualität der Evidenz [b]
Studiendesign; N	**Studien-Limitationen**	**Inkonsistenz**	**Indirektheit**	**Fehlende Genauigkeit**	**Andere Faktoren**		
Veränderung des Serum-LDL-Cholesterins (%) (Nachbeobachtungszeitraum: 24 Wochen)							
RCT, 2 (167, 168)	nicht schwer-wiegend	nicht schwer-wiegend	schwer-wiegend [c]	nicht schwer-wiegend	keine	**Santos, 2020: Intervention - Evolocumab jeden Monat vs. Placebo** n (I;C)=104; 53; MD in %-Veränderung (95% KI): −38.3% (−45.5 bis −31.1) **Santos, 2024 (Q2W): Intervention - Alirocumab alle 2 Wochen vs. Placebo** n (I;C)=49; 25; MD in %-Veränderung (97.5% KI): −43.3% (−56.0 bis −30.7) **Santos, 2024 (Q4W): Intervention - Alirocumab alle 4 Wochen vs. Placebo** n (I;C)=52; 27; MD in %-Veränderung (97.5% KI): −33.8% (−46.4 bis −21.2)	⨁⨁⨁◯ Moderat[c]

a PCSK9-Hemmer: Evolocumab (420mg jeden Monat) (114) oder Alirocumab (40mg alle 2 Wochen (Q2W) oder 150mg alle 4 Wochen (Q4W) bei Kindern <50 kg; 75mg alle 2 Wochen (Q2W) oder 300mg alle 4 Wochen (Q4W) bei Kindern ≥50 kg, in Woche 12 angepasst, wenn der LDL-C-Wert in Woche 8 bei 110 mg/dL oder höher lag) (113)
b Unter Qualität der Evidenz wird die studienübergreifende endpunktbezogene Qualität der Evidenz verstanden, Anwendung des GRADE Ansatzes.
c Die Qualität der Evidenz wurde aufgrund des Surrogatsendpunkts um 1 Stufe abgewertet.

Abkürzungen: C: Vergleichsgruppe; GRADE: Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation; I: Prüfinterventionsgruppe; KI: Konfidenzintervall; MD: Mittelwertsdifferenz; N: Anzahl der Studien; RCT: randomisierte kontrollierte Studie.

Tabelle 34: Evidenzprofil für den Vergleich PCSK9-Hemmer[a] mit Placebo zur Veränderung des Serum-Lipoproteins (a) (%) bei Kindern und Jugendlichen mit FH

Faktoren der Qualität der Evidenz						Anzahl der Patienten & Patientinnen n (I; C) Mittelwert-Differenz [95 %-KI]	Qualität der Evidenz [b]
Studiendesign; N	**Studien-Limitationen**	**Inkonsistenz**	**Indirektheit**	**Fehlende Genauigkeit**	**Andere Faktoren**		
Veränderung des Serum- Lipoprotein (a) (%) (Nachbeobachtungszeitraum: 24 Wochen)							
RCT, 1 (167)	nicht schwer-wiegend	nicht schwer-wiegend	schwer-wiegend [c]	schwer-wiegend [d]	keine	**Santos, 2024 (Q2W): Intervention - Alirocumab alle 2 Wochen vs. Placebo** n (I;C)=49; 25; MD in %-Veränderung (97.5% CI): −15.2% (−30.3 bis −0.1) **Santos, 2024 (Q4W): Intervention - Alirocumab alle 4 Wochen vs. Placebo** n (I;C)=52; 27; MD in %-Veränderung (97.5% CI): −24.9% (−44.4 bis −5.4)	⨁⨁◯◯ Niedrig[c d]

a PCSK9-Hemmer: Alirocumab (40mg alle 2 Wochen (Q2W) oder 150mg alle 4 Wochen (Q4W) bei Kindern <50 kg; 75mg alle 2 Wochen (Q2W) oder 300mg alle 4 Wochen (Q4W) bei Kindern ≥50 kg, in Woche 12 angepasst, wenn der LDL-C-Wert in Woche 8 bei 110 mg/dL oder höher lag) (113)

b Unter Qualität der Evidenz wird die studienübergreifende endpunktbezogene Qualität der Evidenz verstanden, Anwendung des GRADE Ansatzes.

c Die Qualität der Evidenz wurde aufgrund des Surrogatsendpunkts um 1 Stufe abgewertet.

d Die Qualität der Evidenz wurde aufgrund fehlender Genauigkeit um 1 Stufe abgewertet: 95%-KI überschreitet die klinisch relevante Schwelle

Abkürzungen: C: Vergleichsgruppe; GRADE: Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation; I: Prüfinterventionsgruppe; KI: Konfidenzintervall; MD: Mittelwertsdifferenz; N: Anzahl der Studien; RCT: randomisierte kontrollierte Studie.

Tabelle 35: Evidenzprofil für den Vergleich PCSK9-Hemmer[a] mit Placebo hinsichtlich aller Nebenwirkungen einschließlich gemeldeter unerwünschter Ereignisse und Schäden bei Kindern und Jugendlichen mit FH

Faktoren der Qualität der Evidenz						Narrative Beschreibung	Qualität der Evidenz [b]
Studien-design; N	Studien-Limitationen	Inkonsistenz	Indirektheit	Fehlende Genauigkeit	Andere Faktoren		
Alle Nebenwirkungen einschließlich gemeldeter unerwünschter Ereignisse und Schäden (Nachbeobachtungszeitraum: 24 Wochen)							
RCT, 2 (167, 168)	nicht schwer-wiegend	nicht schwer-wiegend	nicht schwer-wiegend	sehr schwer-wiegend [c]	keine	**Santos, 2020: Intervention - Evolocumab jeden Monat vs. Placebo** Ähnlicher Anteil von den gemeldeten Nebenwirkungen in der Interventionsgruppe (I) und der Kontrollgruppe (C). **Santos, 2024 (Q2W): Intervention - Alirocumab alle 2 Wochen vs. Placebo** • **Alle Nebenwirkungen:** Ähnlicher Anteil von den gemeldeten Nebenwirkungen in der Interventionsgruppe (I: 26/49, 53.1%) und der Kontrollgruppe (C: 13/25, 52.0%) • **Interventionsbedingte Nebenwirkungen** (meistens Reaktionen an der Injektionsstelle) in Interventionsgruppe (I: 4/49, 8.2%) und in Kontrollgruppe (C: 1/25, 4%) • **Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SAEs)** in Interventionsgruppe (I: 4/49, 8.2%) und in Kontrollgruppe (C: 1/25, 4%). Bei	⨁⨁◯◯ Niedrig [c]

a PCSK9-Hemmer: Evolocumab (420mg jeden Monat) (114) oder Alirocumab (40mg alle 2 Wochen (Q2W) oder 150mg alle 4 Wochen (Q4W) bei Kindern <50 kg; 75mg alle 2 Wochen (Q2W) oder 300mg alle 4 Wochen (Q4W) bei Kindern ≥50 kg, in Woche 12 angepasst, wenn der LDL-C-Wert in Woche 8 bei 110 mg/dL oder höher lag) (113)
b Unter Qualität der Evidenz wird die studienübergreifende endpunktbezogene Qualität der Evidenz verstanden, Anwendung des GRADE Ansatzes.
c Die Qualität der Evidenz wurde aufgrund sehr geringer Anzahl von Ereignissen um 2 Stufen abgewertet.
Abkürzungen: C: Vergleichsgruppe; GRADE: Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation; I: Prüfinterventionsgruppe; N: Anzahl der Studien; RCT: randomisierte kontrollierte Studie.

Faktoren der Qualität der Evidenz						Narrative Beschreibung	Qualität der Evidenz [a]
Studien-design; N	Studien-Limitationen	Inkonsistenz	Indirektheit	Fehlende Genauigkeit	Andere Faktoren		
Alle Nebenwirkungen einschließlich gemeldeter unerwünschter Ereignisse und Schäden (Nachbeobachtungszeitraum: 24 Wochen)							
						keinem der Fälle wurde die Behandlung abgebrochen. **Santos, 2024 (Q4W): Intervention - Alirocumab alle 4 Wochen vs. Placebo** • **Alle Nebenwirkungen:** Ähnlicher Anteil von den gemeldeten Nebenwirkungen in der Interventionsgruppe (I: 26/52, 50.0%) und der Kontrollgruppe (C: 16/27, 59.3%) • **Interventionsbedingte Nebenwirkungen** (meistens Reaktionen an der Injektionsstelle) in Interventionsgruppe (I: 7/52, 13.5%) und in Kontrollgruppe (C: 0/27, 0%) • **Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SAEs)** in Interventionsgruppe (I: 2/52, 3.8%) und in Kontrollgruppe (C: 1/27, 3.7%). Bei einem von 2 Fällen mit Synkope in der Interventionsgruppe wurde Behandlung abgebrochen.	

3.3.4.6. Bei Kindern und Jugendlichen mit FH: Vergleich Kombination (Simvastatin + Ezetimib) mit einzelnem Medikament

Tabelle 36: Evidenzprofil für den Vergleich Kombination (Simvastatin + Ezetimib) mit einzelnem Medikament zur Veränderung des Serum-LDL-Cholesterins bei Kindern und Jugendlichen mit FH

Faktoren der Qualität der Evidenz						Anzahl der Patienten & Patientinnen I; C	Mittelwert-Differenz [95 %-KI]	Qualität der Evidenz [a]
Studiendesign; N	**Studien-Limitationen**	**Inkonsistenz**	**Indirektheit**	**Fehlende Genauigkeit**	**Andere Faktoren**			
Veränderung des Serum-LDL-Cholesterins (mg/dL) (Nachbeobachtungszeitraum: 33 Wochen)								
RCT, 1 (169)	schwer-wiegend [b]	nicht schwer-wiegend	schwer-wiegend [c]	nicht schwer-wiegend	keine	126; 120	MD 37.49 mg/dL niedriger (48.01 niedriger bis 26.97 niedriger)	⨁⨁◯◯ Niedrig [b c]

a Unter Qualität der Evidenz wird die studienübergreifende endpunktbezogene Qualität der Evidenz verstanden, Anwendung des GRADE Ansatzes.

b Die Qualität der Evidenz wurde aufgrund unklarer Verzerrungspotentiale um 1 Stufe abgewertet: Methoden zur Verdeckung der Gruppenzuteilung und Methode der Randomisierung wurden in der eingeschlossenen Studie nicht beschrieben.

c Die Qualität der Evidenz wurde aufgrund des Surrogatsendpunkts um 1 Stufe abgewertet.

Abkürzungen: C: Vergleichsgruppe; GRADE: Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation; I: Prüfinterventionsgruppe; KI: Konfidenzintervall; MD: Mittelwertsdifferenz; N: Anzahl der Studien; RCT: randomisierte kontrollierte Studie.

Tabelle 37: Evidenzprofil für den Vergleich Kombination (Simvastatin + Ezetimib) mit einzelnem Medikament zur Veränderung des Serum-Gesamtcholesterins (mg/dL) bei Kindern und Jugendlichen mit FH

Faktoren der Qualität der Evidenz						Anzahl der Patienten & Patientinnen I; C	Mittelwert-Differenz [95 %-KI]	Qualität der Evidenz [a]
Studiendesign; N	**Studien-Limitationen**	**Inkonsistenz**	**Indirektheit**	**Fehlende Genauigkeit**	**Andere Faktoren**			
Veränderung des Serum-Gesamtcholesterins (mg/dL) (Nachbeobachtungszeitraum: 33 Wochen)								
RCT, 1 (169)	schwer-wiegend [b]	nicht schwer-wiegend	schwer-wiegend [c]	nicht schwer-wiegend	keine	126; 120	MD 40.14 mg/dL niedriger (51.08 niedriger bis 29.2 niedriger)	⨁⨁◯◯ Niedrig [b c]

a Unter Qualität der Evidenz wird die studienübergreifende endpunktbezogene Qualität der Evidenz verstanden, Anwendung des GRADE Ansatzes.

b Die Qualität der Evidenz wurde aufgrund unklarer Verzerrungspotentiale um 1 Stufe abgewertet: Methoden zur Verdeckung der Gruppenzuteilung und Methode der Randomisierung wurden in der eingeschlossenen Studie nicht beschrieben.

c Die Qualität der Evidenz wurde aufgrund des Surrogatsendpunkts um 1 Stufe abgewertet.

Abkürzungen: C: Vergleichsgruppe; GRADE: Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation; I: Prüfinterventionsgruppe; KI: Konfidenzintervall; MD: Mittelwertsdifferenz; N: Anzahl der Studien; RCT: randomisierte kontrollierte Studie.

Tabelle 38: Evidenzprofil für den Vergleich Kombination (Simvastatin + Ezetimib) mit einzelnem Medikament hinsichtlich aller Nebenwirkungen einschließlich gemeldeter unerwünschter Ereignisse und Schäden bei Kindern und Jugendlichen mit FH

Faktoren der Qualität der Evidenz						Narrative Beschreibung	Qualität der Evidenz [a]
Studien-design; N	Studien-Limitationen	Inkonsistenz	Indirektheit	Fehlende Genauigkeit	Andere Faktoren		
Alle Nebenwirkungen einschließlich gemeldeter unerwünschter Ereignisse und Schäden (Nachbeobachtungszeitraum: bis zu 52 Wochen)							
RCT, 1 (169)	schwer-wiegend [b]	nicht schwer-wiegend	nicht schwer-wiegend	sehr schwer-wiegend [c]	keine	Ähnlicher Anteil von den gemeldeten Nebenwirkungen in der Interventionsgruppe (I) und der Kontrollgruppe (C).	⨁◯◯◯ Sehr niedrig [b] [c]

a Unter Qualität der Evidenz wird die studienübergreifende endpunktbezogene Qualität der Evidenz verstanden, Anwendung des GRADE Ansatzes.

b Die Qualität der Evidenz wurde aufgrund unklarer Verzerrungspotentiale um 1 Stufe abgewertet: Methoden zur Verdeckung der Gruppenzuteilung und Methode der Randomisierung wurden in der eingeschlossenen Studie nicht beschrieben.

c Die Qualität der Evidenz wurde aufgrund kleiner Studien mit sehr geringer Anzahl von Ereignissen um 2 Stufen abgewertet.

Abkürzungen: C: Vergleichsgruppe; GRADE: Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation; I: Prüfinterventionsgruppe; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Studien; RCT: randomisierte kontrollierte Studie.

3.3.4.7. Bei Kindern und Jugendlichen mit FH: Vergleich Verhaltensintervention mit Regelversorgung

Tabelle 39: Evidenzprofil für den Vergleich Verhaltensintervention[a] mit Regelversorgung[b] zur Veränderung des Serum-LDL-Cholesterins (mg/dL) bei Kindern und Jugendlichen mit FH

Faktoren der Qualität der Evidenz						Anzahl der Patienten & Patientinnen I; C	Mittelwert-Differenz [95 %-KI]	Qualität der Evidenz [c]
Studiendesign; N	Studien-Limitationen	Inkonsistenz	Indirektheit	Fehlende Genauigkeit	Andere Faktoren			
Veränderung des Serum-LDL-Cholesterins (mg/dL) (Nachbeobachtungszeitraum: 12 Wochen)								
RCT, 1 (170)	sehr schwer-wiegend [d]	nicht schwer-wiegend	sehr schwer-wiegend [e]	schwer-wiegend [f]	keine	8; 10	MD 13.9 mg/dL niedriger (31.66 niedriger bis 4.63 höher)	⨁◯◯◯ Sehr niedrig [d e f]

a Die vorliegende Prüfintervention stellt eine Verhaltensintervention dar, die eine persönliche 60-minütige Sitzung mit einem Ernährungsberater/einer Ernährungsberaterin und anschließend vier E-Mail- oder Telefon-Nachbeobachtungen über 12 Wochen umfasst.

b Die Vergleichsintervention beinhaltet die Aufnahme in eine Warteliste, so dass die Intervention am Ende der 12. Woche erfolgt. Die Studienteilnehmer erhalten die Regelversorgung einschließlich jährlicher Kontrollen in einer Lipidambulanz.

c Unter Qualität der Evidenz wird die studienübergreifende endpunktbezogene Qualität der Evidenz verstanden, Anwendung des GRADE Ansatzes.

d Die Qualität der Evidenz wurde aufgrund unklarer/hoher Verzerrungspotentiale um 2 Stufe abgewertet: Methoden zur Verdeckung der Gruppenzuteilung und Methode der Randomisierung wurden in der eingeschlossenen Studie nicht beschrieben; Keine Verblindung.

e Die Qualität der Evidenz wurde aufgrund der Art der Intervention, mögliche Zeitunterschiede in den Ergebnissen und aufgrund des Surrogatsendpunkts um 2 Stufen abgewertet.

f Die Qualität der Evidenz wurde um 1 Stufe abgewertet: 95%-KI überschreitet die klinisch relevante Schwelle

Abkürzungen: C: Vergleichsgruppe; GRADE: Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation; I: Prüfinterventionsgruppe; KI: Konfidenzintervall; MD: Mittelwertsdifferenz; N: Anzahl der Studien; RCT: randomisierte kontrollierte Studie.

Tabelle 40: Evidenzprofil für den Vergleich Verhaltensintervention[a] mit Regelversorgung[b] zur Veränderung des Serum-Gesamtcholesterins (mg/dL) bei Kindern und Jugendlichen mit FH

Faktoren der Qualität der Evidenz						Anzahl der Patienten & Patientinnen I; C	Mittelwert-Differenz [95 %-KI]	Qualität der Evidenz [c]
Studiendesign; N	**Studien-Limitationen**	**Inkonsistenz**	**Indirektheit**	**Fehlende Genauigkeit**	**Andere Faktoren**			
Veränderung des Serum-Gesamtcholesterins (mg/dL) (Nachbeobachtungszeitraum: 12 Wochen)								
RCT, 1 (170)	sehr schwer-wiegend [d]	nicht schwer-wiegend	sehr schwer-wiegend [e]	schwer-wiegend [f]	keine	8; 10	MD 11.58 mg/dL niedriger (34.75 niedriger bis 15.44 höher)	⨁◯◯◯ Sehr niedrig [d e f]

a Die vorliegende Prüfintervention stellt eine Verhaltensintervention dar, die eine persönliche 60-minütige Sitzung mit einem Ernährungsberater/einer Ernährungsberaterin und anschließend vier E-Mail- oder Telefon-Nachbeobachtungen über 12 Wochen umfasst.

b Die Vergleichsintervention beinhaltet die Aufnahme in eine Warteliste, so dass die Intervention am Ende der 12. Woche erfolgt. Die Studienteilnehmer erhalten die Regelversorgung einschließlich jährlicher Kontrollen in einer Lipidambulanz.

c Unter Qualität der Evidenz wird die studienübergreifende endpunktbezogene Qualität der Evidenz verstanden, Anwendung des GRADE Ansatzes.

d Die Qualität der Evidenz wurde aufgrund unklarer Verzerrungspotentiale um 2 Stufen abgewertet: Methoden zur Verdeckung der Gruppenzuteilung und Methode der Randomisierung wurden in der eingeschlossenen Studie nicht beschrieben. Keine Verblindung.

e Die Qualität der Evidenz wurde aufgrund der Art der Intervention, mögliche Zeitunterschiede in den Ergebnissen und aufgrund des Surrogatsendpunkts um 2 Stufen abgewertet.

f Die Qualität der Evidenz wurde um 1 Stufe abgewertet: 95%-KI überschreitet die klinisch relevante Schwelle

Abkürzungen: C: Vergleichsgruppe; GRADE: Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation; I: Prüfinterventionsgruppe; KI: Konfidenzintervall; MD: Mittelwertsdifferenz; N: Anzahl der Studien; RCT: randomisierte kontrollierte Studie.

3.3.4.8. Bei Kindern und Jugendlichen mit FH: Vergleich Omega-3-Fettsäuren (DHA-Kapseln 1.2g/Tag) mit Placebo

Tabelle 41: Evidenzprofil für den Vergleich Omega-3-Fettsäuren (DHA-Kapseln 1.2g/Tag) mit Placebo zur Veränderung des Serum-LDL-Cholesterins (mg/dL) bei Kindern und Jugendlichen mit FH

Faktoren der Qualität der Evidenz						Anzahl der Patienten & Patientinnen I; C	Mittelwert-Differenz [95 %-KI]	Qualität der Evidenz [a]
Studiendesign; N	**Studien-Limitationen**	**Inkonsistenz**	**Indirektheit**	**Fehlende Genauigkeit**	**Andere Faktoren**			
Veränderung des Serum-LDL-Cholesterins (mg/dL) (Nachbeobachtungszeitraum: 6 Wochen)								
Crossover-RCT, 1 (171)	sehr schwer-wiegend [b]	nicht schwer-wiegend	sehr schwer-wiegend [c]	sehr schwer-wiegend [d]	keine	20; 20	MD 10 mg/dL höher (45.19 niedriger bis 65.19 höher)	⨁◯◯◯ Sehr niedrig [b c d]

a Unter Qualität der Evidenz wird die studienübergreifende endpunktbezogene Qualität der Evidenz verstanden, Anwendung des GRADE Ansatzes.

b Die Qualität der Evidenz wurde aufgrund unklarer Verzerrungspotentiale um 2 Stufe abgewertet: Methoden zur Verdeckung der Gruppenzuteilung und Methode der Randomisierung wurden in der eingeschlossenen Studie nicht beschrieben, unklares Risiko für Attritionsbias, unklare Verzerrungspotential bezüglich selektiven Reportings, jedoch unwahrscheinlich.

c Die Qualität der Evidenz wurde um 2 Stufen wegen des Surrogatsendpunkts und Einschluss von nur 55% Kindern und Jugendlichen mit FH.

d Die Qualität der Evidenz wurde um 2 Stufen abgewertet. 95%-KI überschreitet die klinisch relevante Schwelle für Nutzen und Schaden

Abkürzungen: C: Vergleichsgruppe; GRADE: Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation; I: Prüfinterventionsgruppe; KI: Konfidenzintervall; MD: Mittelwertsdifferenz; N: Anzahl der Studien; Crossover-RCT: randomisierte kontrollierte Crossover-Studie.

Tabelle 42: Evidenzprofil für den Vergleich Omega-3-Fettsäuren (DHA-Kapseln 1.2g/Tag) mit Placebo zur Veränderung des Serum-Gesamtcholesterins (mg/dL) bei Kindern und Jugendlichen mit FH

Faktoren der Qualität der Evidenz						Anzahl der Patienten & Patientinnen I; C	Mittelwert-Differenz [95 %-KI]	Qualität der Evidenz [a]
Studiendesign; N	**Studien-Limitationen**	**Inkonsistenz**	**Indirektheit**	**Fehlende Genauigkeit**	**Andere Faktoren**			
Veränderung des Serum- Gesamtcholesterins (mg/dL) (Nachbeobachtungszeitraum: 6 Wochen)								
Crossover-RCT, 1 (171)	sehr schwer-wiegend [b]	nicht schwer-wiegend	sehr schwer-wiegend [c]	sehr schwer-wiegend [d]	keine	20; 20	MD 9 mg/dL höher (45.72 niedriger bis 63.72 höher)	⨁◯◯◯ Sehr niedrig [b c d]

a Unter Qualität der Evidenz wird die studienübergreifende endpunktbezogene Qualität der Evidenz verstanden, Anwendung des GRADE Ansatzes.

b Die Qualität der Evidenz wurde aufgrund unklarer Verzerrungspotentiale um 2 Stufe abgewertet: Methoden zur Verdeckung der Gruppenzuteilung und Methode der Randomisierung wurden in der eingeschlossenen Studie nicht beschrieben, unklares Risiko für Attritionsbias, unklare Verzerrungspotential bezüglich selektiven Reportings, jedoch unwahrscheinlich.

c Die Qualität der Evidenz wurde um 2 Stufen wegen des Surrogatsendpunkts und Einschluss von nur 55% Kindern und Jugendlichen mit FH.

d Die Qualität der Evidenz wurde um 2 Stufen abgewertet. 95%-KI überschreitet die klinisch relevante Schwelle für Nutzen und Schaden.

Abkürzungen: C: Vergleichsgruppe; GRADE: Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation; I: Prüfinterventionsgruppe; KI: Konfidenzintervall; MD: Mittelwertsdifferenz; N: Anzahl der Studien; Crossover-RCT: randomisierte kontrollierte Crossover-Studie.

Tabelle 43: Evidenzprofil für den Vergleich Omega-3-Fettsäuren (DHA-Kapseln 1.2g/Tag) mit Placebo hinsichtlich aller Nebenwirkungen einschließlich gemeldeter unerwünschter Ereignisse und Schäden bei Kindern und Jugendlichen mit FH

Faktoren der Qualität der Evidenz						Narrative Beschreibung	Qualität der Evidenz [a]
Studien-design; N	**Studien-Limitationen**	**Inkonsistenz**	**Indirektheit**	**Fehlende Genauigkeit**	**Andere Faktoren**		
Alle Nebenwirkungen einschließlich gemeldeter unerwünschter Ereignisse und Schäden (Nachbeobachtungszeitraum: 6 Wochen)							
Crossover-RCT, 1 (171)	sehr schwer-wiegend [b]	nicht schwer-wiegend	nicht schwer-wiegend	sehr schwer-wiegend [c]	keine	Die Studie berichtete keine Nebenwirkungen.	⊕◯◯◯ Sehr niedrig [b] [c]

a Unter Qualität der Evidenz wird die studienübergreifende endpunktbezogene Qualität der Evidenz verstanden, Anwendung des GRADE Ansatzes.
b Die Qualität der Evidenz wurde aufgrund unklarer Verzerrungspotentiale um 2 Stufe abgewertet: Methoden zur Verdeckung der Gruppenzuteilung und Methode der Randomisierung wurden in der eingeschlossenen Studie nicht beschrieben, unklares Risiko für Attritionsbias, unklare Verzerrungspotential bezüglich selektiven Reportings, jedoch unwahrscheinlich.
c Die Qualität der Evidenz wurde aufgrund sehr kleiner Stichprobe und keiner gemeldeten Ereignissen um 2 Stufen abgewertet.

Abkürzungen: C: Vergleichsgruppe; GRADE: Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation; I: Prüfinterventionsgruppe; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Studien; Crossover-RCT: randomisierte kontrollierte Crossover-Studie.

3.3.4.9. Bei Kindern und Jugendlichen mit FH: Vergleich Pflanzensterol[a] mit Placebo

Tabelle 44: Evidenzprofil für den Vergleich Pflanzensterol mit Kontrollgruppe zur Veränderung des Serum-LDL-Cholesterins (mg/dL) bei Kindern und Jugendlichen mit FH

Faktoren der Qualität der Evidenz						Narrative Beschreibung	Qualität der Evidenz [b]
Studien-design; N	Studien-Limitationen	Inkonsistenz	Indirektheit	Fehlende Genauigkeit	Andere Faktoren		
Veränderung des Serum-LDL-Cholesterins (mg/dL) (Nachbeobachtungszeitraum: bis zu 8 Wochen)							
Crossover--RCT, 3 (172-174)	schwer-wiegend [c]	nicht schwer-wiegend	schwer-wiegend [d]	schwer-wiegend [e]	keine	**Gylling, 1995– Sitostanolester (3 g/Tag sitostanol) über 6 Wochen** n (I;C)=14; 14; MD (95%-KI): -31,7 mg/dL (-67,24 bis 3,84) **Amundsen, 2002 - 20g Streichfett (1,6 g/Tag Pflanzensterol) über 8 Wochen** n (I;C)=38; 38; MD (95%-KI): -22,4 mg/dL (-34,5 bis -6,5) **De Jongh, 2003 – Pflanzensterol 2,3 g/Tag über 4 Wochen** n (I;C)=41; 41; MD (95%-KI): -30,12 mg/dL (-38,61 bis -23,17)	⨁◯◯◯ Sehr niedrig [c d e]

a Intervention mit Pflanzensterol: Rapsmargarine + Sitostanolester (3g sitostanol) über 6 Wochen (Gylling, 1995); 20g Streichfett (1,76 g Pflanzensterol) über 8 Wochen (Amundsen, 2002); Pflanzensterol 15 g über 4 Wochen (De Jongh, 2003)

b Unter Qualität der Evidenz wird die studienübergreifende endpunktbezogene Qualität der Evidenz verstanden, Anwendung des GRADE Ansatzes.

c Die Qualität der Evidenz wurde aufgrund unklarer Verzerrungspotentiale um 1 Stufe abgewertet: unklare Methoden zur Verdeckung der Gruppenzuteilung und unklares Risiko für Attritionsbias in einer der eingeschlossenen Studien, unklare Methode der Randomisierung in allen Studien sowie unklares Risiko im Hinblick auf selektiven Reportings jedoch unwahrscheinlich; Weitere Verzerrungspotential: In einer Studie nahmen 13 Teilnehmer zusätzlich Fischölpräparate ein.

d Die Qualität der Evidenz wurde aufgrund des Surrogatsendpunkts um 1 Stufe abgewertet.

e Die Qualität der Evidenz wurde aufgrund fehlender Genauigkeit um 1 Stufe abgewertet: 95%-KI überschreitet die klinisch relevante Schwelle in zwei Studien.

Abkürzungen: C: Vergleichsgruppe; GRADE: Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation; I: Prüfinterventionsgruppe; KI: Konfidenzintervall; MD: Mittelwertsdifferenz; N: Anzahl der Studien; Crossover-RCT: randomisierte kontrollierte Crossover-Studie.

Tabelle 45: Evidenzprofil für den Vergleich Pflanzensterol[a] mit Kontrollgruppe zur Veränderung des Serum-Gesamtcholesterins (mg/dL) bei Kindern und Jugendlichen mit FH

Faktoren der Qualität der Evidenz						Narrative Beschreibung	Qualität der Evidenz [b]
Studien-design; N	**Studien-Limitationen**	**Inkonsistenz**	**Indirektheit**	**Fehlende Genauigkeit**	**Andere Faktoren**		
Veränderung des Serum-Gesamtcholesterins (mg/dL) (Nachbeobachtungszeitraum: bis zu 8 Wochen)							
Crossover-RCT, 3 (172-174)	schwer-wiegend [c]	nicht schwer-wiegend	schwer-wiegend [d]	schwer-wiegend [e]	keine	**Gylling, 1995 – Sitostanolester (3 g/Tag sitostanol) über 6 Wochen** n (I;C)=14; 14; MD (95%-KI): -31,3 mg/dL (-67,74 bis 5,14) **Amundsen, 2002 - 20g Streichfett (1,6 g/Tag Pflanzensterol) über 8 Wochen** n (I;C)=38; 38; MD (95%-KI): -20.5 mg/dL (-36.1 bis -8.6) **De Jongh, 2003 – Pflanzensterol 2,3 g/Tag über 4 Wochen** n (I;C)=41; 41; MD (95%-KI): -30.50 mg/dL (-39.38 bis -23.17)	⊕◯◯◯ Sehr niedrig [c] [d] [e]

a Intervention mit Pflanzensterol: Rapsmargarine + Sitostanolester (3g sitostanol) über 6 Wochen (Gylling, 1995); 20g Streichfett (1,76 g Pflanzensterol) über 8 Wochen (Amundsen, 2002); Pflanzensterol 15 g über 4 Wochen (De Jongh, 2003)
b Unter Qualität der Evidenz wird die studienübergreifende endpunktbezogene Qualität der Evidenz verstanden, Anwendung des GRADE Ansatzes.
c Die Qualität der Evidenz wurde aufgrund unklarer Verzerrungspotentiale um 1 Stufe abgewertet: unklare Methoden zur Verdeckung der Gruppenzuteilung und unklares Risiko für Attritionsbias in einer der eingeschlossenen Studien, unklare Methode der Randomisierung in allen Studien sowie unklares Risiko im Hinblick auf selektiven Reportings jedoch unwahrscheinlich; Weitere Verzerrungspotential: In einer Studie nahmen 13 Teilnehmer zusätzlich Fischölpräparate ein.
d Die Qualität der Evidenz wurde aufgrund des Surrogatsendpunkts um 1 Stufe abgewertet.
e Die Qualität der Evidenz wurde aufgrund fehlender Genauigkeit um 1 Stufe abgewertet: 95%-KI überschreitet die klinisch relevante Schwelle in zwei Studie.

Abkürzungen: C: Vergleichsgruppe; GRADE: Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation; I: Prüfinterventionsgruppe; KI: Konfidenzintervall; MD: Mittelwertsdifferenz; N: Anzahl der Studien; Crossover-RCT: randomisierte kontrollierte Crossover-Studie.

Tabelle 46: Evidenzprofil für den Vergleich Pflanzensterol[a] mit Kontrollgruppe hinsichtlich aller Nebenwirkungen einschließlich gemeldeter unerwünschter Ereignisse und Schäden bei Kindern und Jugendlichen mit FH

Faktoren der Qualität der Evidenz						Narrative Beschreibung	Qualität der Evidenz [b]
Studien-design; N	Studien-Limitationen	Inkonsistenz	Indirektheit	Fehlende Genauigkeit	Andere Faktoren		
Alle Nebenwirkungen einschließlich gemeldeter unerwünschter Ereignisse und Schäden (Nachbeobachtungszeitraum: bis zu 8 Wochen)							
Crossover-RCT, 3 (172-174)	schwer-wiegend [c]	nicht schwer-wiegend	nicht schwer-wiegend	sehr schwer-wiegend [d]	keine	Die Studie berichtete keine Nebenwirkungen.	⊕◯◯◯ Sehr niedrig [c] [d]

a Intervention mit Pflanzensterol: Rapsmargarine + Sitostanolester (3g sitostanol) über 6 Wochen (Gylling, 1995); 20g Streichfett (1,76 g Pflanzensterol) über 8 Wochen (Amundsen, 2002); Pflanzensterol 15 g über 4 Wochen (De Jongh, 2003)

b Unter Qualität der Evidenz wird die studienübergreifende endpunktbezogene Qualität der Evidenz verstanden, Anwendung des GRADE Ansatzes.

c Die Qualität der Evidenz wurde aufgrund unklarer Verzerrungspotentiale um 1 Stufe abgewertet: unklare Methoden zur Verdeckung der Gruppenzuteilung und unklares Risiko für Attritionsbias in einer der eingeschlossenen Studien, unklare Methode der Randomisierung in allen Studien sowie unklares Risiko im Hinblick auf selektiven Reportings jedoch unwahrscheinlich; Weitere Verzerrungspotential: In einer Studie nahmen 13 Teilnehmer zusätzlich Fischölpräparate ein.

d Die Qualität der Evidenz wurde aufgrund sehr kleiner Stichprobe und keiner gemeldeten Ereignissen um 2 Stufen abgewertet.

Abkürzungen: C: Vergleichsgruppe; GRADE: Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation; I: Prüfinterventionsgruppe; KI: Konfidenzintervall; MD: Mittelwertsdifferenz; N: Anzahl der Studien; Crossover-RCT: randomisierte kontrollierte Crossover-Studie.

3.3.4.10. Bei Kindern und Jugendlichen mit MFD: Vergleich Verhaltensintervention mit Placebo

Tabelle 47: Evidenzprofil für den Vergleich Verhaltensintervention mit Placebo zur Veränderung des Serum-LDL-Cholesterins (mg/dL) bei Kindern und Jugendlichen mit MFD (Nachbeobachtungszeitraum bis 36 Monate)

Faktoren der Qualität der Evidenz						Narrative Beschreibung	Qualität der Evidenz [a]
Studien-design; N	Studien-Limitationen	Inkonsistenz	Indirektheit	Fehlende Genauigkeit	Andere Faktoren		
Veränderung des Serum-LDL-Cholesterins (mg/dL) (Nachbeobachtungszeitraum: 12 zu 156 Wochen)							
RCT, 2 (175, 176)	nicht schwer-wiegend	nicht schwer-wiegend	sehr schwer-wiegend [b]	nicht schwer-wiegend	keine	**DISC Collaborative Research Group, 1995:** Intervention: Familienorientierte Verhaltens-intervention zur Förderung der Einhaltung einer lipidsenkenden Diät, Nachbeobachtung: 156 Wochen n (I;C)=334; 329; MD (95%-KI): -3.30 mg/dL (-6.00 to -0.60) **Shannon, 1994:** Intervention: Programm home-based parent-child autotutorial (PCAT) zur Ernährungsaufklärung und anschließend Beratungsgespräch mit Ernährungsberater, Nachbeobachtung: 12 Wochen n (I;C)=88; 87; Änderung zum Baseline (95%-KI): IG1: -5.79 mg/dL (KI nicht berichtet) CG: -5.02 mg/dL (KI nicht berichtet); MD nicht berichtet, nicht signifikant n (I;C)=86;87; Änderung zum Baseline (95%-KI): IG2: -6.95 mg/dL (KI nicht berichtet) CG: -5.02 mg/dL (KI nicht berichtet); MD nicht berichtet, nicht signifikant	⨁⨁◯◯ Niedrig [b]

a Unter Qualität der Evidenz wird die studienübergreifende endpunktbezogene Qualität der Evidenz verstanden, Anwendung des GRADE Ansatzes.
b Die Qualität der Evidenz wurde um 2 Stufen abgewertet, ausfolgenden Gründen: Eigenschaft einer Verhaltensintervention, mögliche Zeitunterschiede in den Ergebnissen, und aufgrund des Surrogatsendpunkts.

Abkürzungen: C: Vergleichsgruppe; GRADE: Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation; I: Prüfinterventionsgruppe; KI: Konfidenzintervall; MD: Mittelwertsdifferenz; N: Anzahl der Studien; RCT: randomisierte kontrollierte Studie.

Tabelle 48: Evidenzprofil für den Vergleich Verhaltensintervention[a] mit Placebo zur Veränderung des Serum-LDL-Cholesterins (mg/dL) bei Kindern und Jugendlichen mit MFD (Nachbeobachtungszeitraum: 385 Wochen)

Faktoren der Qualität der Evidenz						Anzahl der Patienten & Patientinnen I; C	Mittelwert-Differenz [95 %-KI]	Qualität der Evidenz [b]
Studiendesign; N	**Studien-Limitationen**	**Inkonsistenz**	**Indirektheit**	**Fehlende Genauigkeit**	**Andere Faktoren**			
Veränderung des Serum-LDL-Cholesterins (mg/dL) (Nachbeobachtungszeitraum: 385 Wochen)								
RCT, 1 (177)	nicht schwer-wiegend	nicht schwer-wiegend	sehr schwer-wiegend [c]	nicht schwer-wiegend	keine	334; 329	MD 1.9 mg/dL niedriger (4.68 niedriger zu 0.88 höher)	⨁⨁◯◯ Niedrig [c]

a Familienorientierte Verhaltensintervention zur Förderung der Einhaltung einer lipidsenkenden Diät (DISC Collaborative Research Group 1995) (121, 123)
b Unter Qualität der Evidenz wird die studienübergreifende endpunktbezogene Qualität der Evidenz verstanden, Anwendung des GRADE Ansatzes.
c Die Qualität der Evidenz wurde für Indirektheit um 2 Stufen abgewertet, ausfolgenden Gründen: Eigenschaft einer Verhaltensintervention, mögliche Zeitunterschiede in den Ergebnissen, und aufgrund des Surrogatsendpunkts.

Abkürzungen: C: Vergleichsgruppe; GRADE: Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation; I: Prüfinterventionsgruppe; KI: Konfidenzintervall; MD: Mittelwertsdifferenz; N: Anzahl der Studien; RCT: randomisierte kontrollierte Studie.

Tabelle 49: Evidenzprofil für den Vergleich Verhaltensintervention[a] mit Placebo zur Veränderung des Serum-Gesamtcholesterins (mg/dL) bei Kindern und Jugendlichen mit MFD

Faktoren der Qualität der Evidenz						Anzahl der Patienten & Patientinnen I; C	Mittelwert-Differenz [95 %-KI]	Qualität der Evidenz [b]
Studiendesign; N	**Studien-Limitationen**	**Inkonsistenz**	**Indirektheit**	**Fehlende Genauigkeit**	**Andere Faktoren**			
Veränderung des Serum-Gesamtcholesterins (mg/dL) (Nachbeobachtungszeitraum: 156 Wochen)								
RCT, 1 (175)	nicht schwer-wiegend	nicht schwer-wiegend	sehr schwer-wiegend [c]	nicht schwer-wiegend	keine	334; 329	MD 3.3 mg/dL niedriger (6.4 niedriger bis 0.2 niedriger)	⨁⨁◯◯ Niedrig [c]
Veränderung des Serum-Gesamtcholesterins (mg/dL) (Nachbeobachtungszeitraum: 385 Wochen)								
RCT, 1 (177)	nicht schwer-wiegend	nicht schwer-wiegend	sehr schwer-wiegend [c]	nicht schwer-wiegend	keine	334; 329	MD 1.1 mg/dL niedriger (5 niedriger bis 2.8 höher)	⨁⨁◯◯ Niedrig [c]

a Familienorientierte Verhaltensintervention zur Förderung der Einhaltung einer lipidsenkenden Diät (DISC Collaborative Research Group 1995) (121, 123)
b Unter Qualität der Evidenz wird die studienübergreifende endpunktbezogene Qualität der Evidenz verstanden, Anwendung des GRADE Ansatzes.
c Die Qualität der Evidenz wurde für Indirektheit um 2 Stufen abgewertet, ausfolgenden Gründen: Eigenschaft einer Verhaltensintervention, mögliche Zeitunterschiede in den Ergebnissen, und aufgrund des Surrogatsendpunkts.

Abkürzungen: C: Vergleichsgruppe; GRADE: Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation; I: Prüfinterventionsgruppe; KI: Konfidenzintervall; MD: Mittelwertsdifferenz; N: Anzahl der Studien; RCT: randomisierte kontrollierte Studie.

Tabelle 50: Evidenzprofil für den Vergleich Verhaltensintervention[a] mit Placebo zur Veränderung des Serum-HDL-Cholesterins (mg/dL) bei Kindern und Jugendlichen mit MFD

Faktoren der Qualität der Evidenz						Anzahl der Patienten & Patientinnen I; C	Mittelwert-Differenz [95 %-KI]	Qualität der Evidenz [b]
Studiendesign; N	**Studien-Limitationen**	**Inkonsistenz**	**Indirektheit**	**Fehlende Genauigkeit**	**Andere Faktoren**			
Veränderung des Serum-HDL-Cholesterins (mg/dL) (Nachbeobachtungszeitraum: 156 Wochen)								
RCT, 1 (175)	nicht schwer-wiegend	nicht schwer-wiegend	sehr schwer-wiegend [c]	nicht schwer-wiegend	keine	334; 329	MD 0.2 mg/dL niedriger (1.2 niedriger bis 0.9 höher)	⨁⨁◯◯ Niedrig [c]
Veränderung des Serum-HDL-Cholesterins (mg/dL) (Nachbeobachtungszeitraum: 385 Wochen)								
RCT, 1 (177)	nicht schwer-wiegend	nicht schwer-wiegend	sehr schwer-wiegend [c]	nicht schwer-wiegend	keine	334; 329	MD 0.3 mg/dL höher (1 niedriger bis 1.7 höher)	⨁⨁◯◯ Niedrig [c]

a Familienorientierte Verhaltensintervention zur Förderung der Einhaltung einer lipidsenkenden Diät (DISC Collaborative Research Group 1995) (121, 123)
b Unter Qualität der Evidenz wird die studienübergreifende endpunktbezogene Qualität der Evidenz verstanden, Anwendung des GRADE Ansatzes.
c Die Qualität der Evidenz wurde um 2 Stufen abgewertet, ausfolgenden Gründen: Eigenschaft einer Verhaltensintervention, mögliche Zeitunterschiede in den Ergebnissen, und aufgrund des Surrogatsendpunkts.

Abkürzungen: C: Vergleichsgruppe; GRADE: Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation; I: Prüfinterventionsgruppe; KI: Konfidenzintervall; MD: Mittelwertsdifferenz; N: Anzahl der Studien; RCT: randomisierte kontrollierte Studie.

Tabelle 51: Evidenzprofil für den Vergleich Verhaltensintervention[a] mit Placebo zur Veränderung der Triglyceride (mg/dL) bei Kindern und Jugendlichen mit MFD

Faktoren der Qualität der Evidenz						Anzahl der Patienten & Patientinnen I; C	Mittelwert-Differenz [95 %-KI]	Qualität der Evidenz [b]
Studiendesign; N	**Studien-Limitationen**	**Inkonsistenz**	**Indirektheit**	**Fehlende Genauigkeit**	**Andere Faktoren**			
Veränderung der Triglyceride (mg/dL) (Nachbeobachtungszeitraum: 156 Wochen)								
RCT, 1 (175)	nicht schwer-wiegend	nicht schwer-wiegend	sehr schwer-wiegend [c]	nicht schwer-wiegend	keine	334; 329	MD 1.5 mg/dL höher (4.5 niedriger bis 7.5 höher)	⨁⨁◯◯ Niedrig [c]
Veränderung der Triglyceride (mg/dL) (Nachbeobachtungszeitraum: 385 Wochen)								
RCT, 1 (177)	nicht schwer-wiegend	nicht schwer-wiegend	sehr schwer-wiegend [c]	nicht schwer-wiegend	keine	334; 329	MD 3.4 mg/dL höher (4.1 niedriger bis 10.9 höher)	⨁⨁◯◯ Niedrig [c]

a Familienorientierte Verhaltensintervention zur Förderung der Einhaltung einer lipidsenkenden Diät (DISC Collaborative Research Group 1995) (121,123)
b Unter Qualität der Evidenz wird die studienübergreifende endpunktbezogene Qualität der Evidenz verstanden, Anwendung des GRADE Ansatzes.
c Die Qualität der Evidenz wurde um 2 Stufen abgewertet, ausfolgenden Gründen: Eigenschaft einer Verhaltensintervention, mögliche Zeitunterschiede in den Ergebnissen, und aufgrund des Surrogatsendpunkts.

Abkürzungen: C: Vergleichsgruppe; GRADE: Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation; I: Prüfinterventionsgruppe; KI: Konfidenzintervall; MD: Mittelwertsdifferenz; N: Anzahl der Studien; RCT: randomisierte kontrollierte Studie.

Tabelle 52: Evidenzprofil für den Vergleich Verhaltensintervention[a] mit Placebo hinsichtlich aller Nebenwirkungen einschließlich gemeldeter unerwünschter Ereignisse und Schäden bei Kindern und Jugendlichen mit MFD

Faktoren der Qualität der Evidenz						Narrative Beschreibung	Qualität der Evidenz [b]
Studien-design; N	**Studien-Limitationen**	**Inkonsistenz**	**Indirektheit**	**Fehlende Genauigkeit**	**Andere Faktoren**		
Alle Nebenwirkungen einschließlich gemeldeter unerwünschter Ereignisse und Schäden (Nachbeobachtungszeitraum: bis zu 385 Wochen)							
RCT, 2 (175-177)	nicht schwer-wiegend	nicht schwer-wiegend	schwer-wiegend [c]	nicht schwer-wiegend	keine	Keine negativen Folgen auf Wachstum (BMI, Gewicht, Größe), Entwicklung (Tanner-Stadium), Endpunkte (Ferritin im Serum, Folsäure in den roten Blutkörperchen, Zink, Albumin) oder psychologische Endpunkte (Angst, Depression, Verhalten) Eine Studie (DISC) berichtete über bessere Ergebnisse bei Depressionen in der Interventionsgruppe	⊕⊕⊕◯ Moderat [c]

a Familienorientierte Verhaltensintervention zur Förderung der Einhaltung einer lipidsenkenden Diät (DISC Collaborative Research Group 1995) (121, 123) und Programm home-based parent-child autotutorial (PCAT) zur Ernährungsaufklärung und anschließend Beratungsgespräch mit Ernährungsberater (122)
b Unter Qualität der Evidenz wird die studienübergreifende endpunktbezogene Qualität der Evidenz verstanden, Anwendung des GRADE Ansatzes.
c Die Qualität der Evidenz wurde um 1 Stufe abgewertet, ausfolgenden Gründen: Eigenschaft einer Verhaltensintervention und mögliche Zeitunterschiede in den Ergebnissen.

Abkürzungen: C: Vergleichsgruppe; GRADE: Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation; I: Prüfinterventionsgruppe; N: Anzahl der Studien; RCT: randomisierte kontrollierte Studie.

3.3.4.11. Bei Kindern und Jugendlichen mit MFD mit Hypertriglyceridämie: Vergleich Intervention mit Fischöl (4g/Tag) mit Placebo

Tabelle 53: Evidenzprofil für den Vergleich Intervention mit Fischöl (4g/Tag) mit Placebo zur Veränderung des Serum-LDL-Cholesterins (mg/dL) bei Kindern und Jugendlichen mit MFD mit Hypertriglyceridämie (Nachbeobachtungszeitraum: 8 Wochen)

Faktoren der Qualität der Evidenz						Narrative Beschreibung	Qualität der Evidenz [a]
Studien-design; N	**Studien-Limitationen**	**Inkonsistenz**	**Indirektheit**	**Fehlende Genauigkeit**	**Andere Faktoren**		
Veränderung des Serum-LDL-Cholesterins (mg/dL) (Nachbeobachtungszeitraum: 8 Wochen)							
Crossover-RCT, 1 (178)	sehr schwer-wiegend [b]	nicht schwer-wiegend	schwer-wiegend [c]	schwer-wiegend [d]	keine	**Gidding 2014 mit Intervention von Fischöl (4g/Tag)** n (I;C)=42; 42; Änderung zum Baseline (95%-KI): IG 8.00 mg/dL (1.53 bis 14.47) CG: -0.02 mg/dL (-6.49 bis 6.45); MD (95%-KI) nicht berichtet, p=0.14	⨁◯◯◯ Sehr niedrig [b] [c] [d]

a Unter Qualität der Evidenz wird die studienübergreifende endpunktbezogene Qualität der Evidenz verstanden, Anwendung des GRADE Ansatzes.

b Die Qualität der Evidenz wurde aufgrund unklarer Verzerrungspotentiale um 2 Stufe abgewertet: Methoden zur Verdeckung der Gruppenzuteilung und Methode der Randomisierung wurden in der eingeschlossenen Studie nicht beschrieben; hohes Risiko für Attritionsbias.

c Die Qualität der Evidenz wurde aufgrund des Surrogatsendpunkts um 1 Stufe abgewertet.

d Die Qualität der Evidenz wurde aufgrund fehlender Genauigkeit um 1 Stufe abgewertet: MD (%KI) zwischen IG und CG wurde nicht berichtet, daraus ergibt sich eine Unsicherheit der Schätzungsgenauigkeit.

Abkürzungen: C: Vergleichsgruppe; GRADE: Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation; I: Prüfinterventionsgruppe; KI: Konfidenzintervall; MD: Mittelwertsdifferenz; N: Anzahl der Studien; Crossover-RCT: randomisierte kontrollierte Crossover-Studie.

Tabelle 54: Evidenzprofil für den Vergleich Intervention mit Fischöl (4g/Tag) mit Placebo zur Veränderung des Serum-Gesamtcholesterins (mg/dL) bei Kindern und Jugendlichen mit MFD mit Hypertriglyceridämie (Nachbeobachtungszeitraum: 8 Wochen)

Faktoren der Qualität der Evidenz						Narrative Beschreibung	Qualität der Evidenz [a]
Studien-design; N	Studien-Limitationen	Inkonsistenz	Indirektheit	Fehlende Genauigkeit	Andere Faktoren		
Veränderung des Serum-Gesamtcholesterins (mg/dL) (Nachbeobachtungszeitraum: 8 Wochen)							
Crossover-RCT, 1 (178)	sehr schwer-wiegend [b]	nicht schwer-wiegend	schwer-wiegend [c]	schwer-wiegend [d]	keine	**Gidding 2014 mit Intervention von Fischöl (4g/Tag)** n (I;C)=42; 42; Änderung zum Baseline (95%-KI): IG -1.70 (-10.72 bis 7.32) CG: -3.00 (-12.02 bis 6.02); MD (95%-KI): nicht berichtet, p=0.83	⨁◯◯◯ Sehr niedrig [b] [c] [d]

a Unter Qualität der Evidenz wird die studienübergreifende endpunktbezogene Qualität der Evidenz verstanden, Anwendung des GRADE Ansatzes.

b Die Qualität der Evidenz wurde aufgrund unklarer Verzerrungspotentiale um 2 Stufe abgewertet: Methoden zur Verdeckung der Gruppenzuteilung und Methode der Randomisierung wurden in der eingeschlossenen Studie nicht beschrieben, hohes Risiko für Attritionsbias.

c Die Qualität der Evidenz wurde aufgrund des Surrogatsendpunkts um 1 Stufe abgewertet.

d Die Qualität der Evidenz wurde aufgrund fehlender Genauigkeit um 1 Stufe abgewertet: MD (%KI) zwischen IG und CG wurde nicht berichtet, daraus ergibt sich eine Unsicherheit der Schätzungsgenauigkeit.

Abkürzungen: C: Vergleichsgruppe; GRADE: Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation; I: Prüfinterventionsgruppe; KI: Konfidenzintervall; MD: Mittelwertsdifferenz; N: Anzahl der Studien; Crossover-RCT: randomisierte kontrollierte Crossover-Studie.

Tabelle 55: Evidenzprofil für den Vergleich Intervention mit Fischöl (4g/Tag) mit Placebo zur Veränderung des Serum-HDL-Cholesterins (mg/dL) bei Kindern und Jugendlichen mit MFD mit Hypertriglyceridämie (Nachbeobachtungszeitraum: 8 Wochen)

Faktoren der Qualität der Evidenz						Narrative Beschreibung	Qualität der Evidenz [a]
Studien-design; N	**Studien-Limitationen**	**Inkonsistenz**	**Indirektheit**	**Fehlende Genauigkeit**	**Andere Faktoren**		
Veränderung des Serum-HDL-Cholesterins (mg/dL) (Nachbeobachtungszeitraum: 8 Wochen)							
Crossover-RCT, 1 (178)	sehr schwer-wiegend [b]	nicht schwer-wiegend	schwer-wiegend [c]	schwer-wiegend [d]	keine	**Gidding 2014 mit Intervention von Fischöl (4 g/Tag)** n (I;C)=42; 42; Änderung zum Baseline (95% CI): IG 2.00 (0.24 bis 3.76) CG: 1.70 (-0.06 bis 3.46); MD (95%-KI): nicht berichtet, p=0.84	⊕◯◯◯ Sehr niedrig [b] [c] [d]

a Unter Qualität der Evidenz wird die studienübergreifende endpunktbezogene Qualität der Evidenz verstanden, Anwendung des GRADE Ansatzes.

b Die Qualität der Evidenz wurde aufgrund unklarer Verzerrungspotentiale um 2 Stufe abgewertet: Methoden zur Verdeckung der Gruppenzuteilung und Methode der Randomisierung wurden in der eingeschlossenen Studie nicht beschrieben, hohes Risiko für Attritionsbias.

c Die Qualität der Evidenz wurde aufgrund des Surrogatsendpunkts um 1 Stufe abgewertet.

d Die Qualität der Evidenz wurde aufgrund fehlender Genauigkeit um 1 Stufe abgewertet: MD (%KI) zwischen IG und CG wurde nicht berichtet, daraus ergibt sich eine Unsicherheit der Schätzungsgenauigkeit.

Abkürzungen: C: Vergleichsgruppe; GRADE: Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation; I: Prüfinterventionsgruppe; KI: Konfidenzintervall; MD: Mittelwertsdifferenz; N: Anzahl der Studien; Crossover-RCT: randomisierte kontrollierte Crossover-Studie.

Tabelle 56: Evidenzprofil für den Vergleich Intervention mit Fischöl (4g/Tag) mit Placebo zur Veränderung der Triglyceride (mg/dL) bei Kindern und Jugendlichen mit MFD mit Hypertriglyceridämie (Nachbeobachtungszeitraum: 8 Wochen)

Faktoren der Qualität der Evidenz						Narrative Beschreibung	Qualität der Evidenz [a]
Studien-design; N	**Studien-Limitationen**	**Inkonsistenz**	**Indirektheit**	**Fehlende Genauigkeit**	**Andere Faktoren**		
Veränderung der Triglyceride (mg/dL) (Nachbeobachtungszeitraum: 8 Wochen)							
Crossover-RCT, 1 (178)	sehr schwer-wiegend [b]	nicht schwer-wiegend	schwer-wiegend [c]	schwer-wiegend [d]	keine	**Gidding 2014 mit Intervention von Fischöl (4g/Tag)** n (I;C)=42; 42; Änderung zum Baseline (95%-KI): IG -52.00 (-83.36 bis -20.64) CG: -16.00 (-45.40 bis 13.40); MD (95%-KI): nicht berichtet, p=0.04	⊕◯◯◯ Sehr niedrig [b] [c] [d]

a Unter Qualität der Evidenz wird die studienübergreifende endpunktbezogene Qualität der Evidenz verstanden, Anwendung des GRADE Ansatzes.

b Die Qualität der Evidenz wurde aufgrund unklarer Verzerrungspotentiale um 2 Stufe abgewertet: Methoden zur Verdeckung der Gruppenzuteilung und Methode der Randomisierung wurden in der eingeschlossenen Studie nicht beschrieben, hohes Risiko für Attritionsbias.

c Die Qualität der Evidenz wurde aufgrund des Surrogatsendpunkts um 1 Stufe abgewertet.

d Die Qualität der Evidenz wurde aufgrund fehlender Genauigkeit um 1 Stufe abgewertet: MD (%KI) zwischen IG und CG wurde nicht berichtet, daraus ergibt sich eine Unsicherheit der Schätzungsgenauigkeit.

Abkürzungen: C: Vergleichsgruppe; GRADE: Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation; I: Prüfinterventionsgruppe; KI: Konfidenzintervall; MD: Mittelwertsdifferenz; N: Anzahl der Studien; Crossover-RCT: randomisierte kontrollierte Crossover-Studie.

Tabelle 57: Evidenzprofil für den Vergleich Intervention mit Fischöl (4g/Tag) mit Placebo hinsichtlich aller Nebenwirkungen einschließlich gemeldeter unerwünschter Ereignisse und Schäden bei Kindern und Jugendlichen mit MFD mit Hypertriglyceridämie (Nachbeobachtungszeitraum: 8 Wochen)

Faktoren der Qualität der Evidenz						Narrative Beschreibung	Qualität der Evidenz [a]
Studien-design; N	Studien-Limitationen	Inkonsistenz	Indirektheit	Fehlende Genauigkeit	Andere Faktoren		
Alle Nebenwirkungen einschließlich gemeldeter unerwünschter Ereignisse und Schäden (Nachbeobachtungszeitraum: 8 Wochen)							
Crossover-RCT, 1 (178)	sehr schwer-wiegend [b]	nicht schwer-wiegend	nicht schwer-wiegend	sehr schwer-wiegend [c]	keine	Gastrointestinale Beschwerden, fischiger Geschmack und häufiges Nasenbluten traten in der IG häufiger auf.	⨁◯◯◯ Sehr niedrig [b] [c]

a Unter Qualität der Evidenz wird die studienübergreifende endpunktbezogene Qualität der Evidenz verstanden, Anwendung des GRADE Ansatzes.
b Die Qualität der Evidenz wurde aufgrund unklarer Verzerrungspotentiale um 2 Stufe abgewertet: Methoden zur Verdeckung der Gruppenzuteilung und Methode der Randomisierung wurden in der eingeschlossenen Studie nicht beschrieben, hohes Risiko für Attritionsbias.
c Die Qualität der Evidenz wurde aufgrund sehr kleiner Stichprobe und keiner gemeldeten Ereignissen um 2 Stufen abgewertet.

Abkürzungen: C: Vergleichsgruppe; GRADE: Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation; I: Prüfinterventionsgruppe; KI: Konfidenzintervall; MD: Mittelwertsdifferenz; N: Anzahl der Studien; Crossover-RCT: randomisierte kontrollierte Crossover-Studie.

3.3.4.12. Bei Kindern und Jugendlichen mit MFD mit erhöhtem LDL-Cholesterin: Vergleich Intervention mit Leinsamen[a] mit Placebo

Tabelle 58: Evidenzprofil für den Vergleich Intervention mit Leinsamen[a] mit Placebo zur Veränderung des Serum-LDL-Cholesterins (mg/dL) bei Kindern und Jugendlichen mit MFD mit erhöhtem LDL-Cholesterin (Nachbeobachtungszeitraum: 4 Wochen)

Faktoren der Qualität der Evidenz						Anzahl der Patienten & Patientinnen I; C	Mittelwert-Differenz [95 %-KI]	Qualität der Evidenz [b]
Studien-design; N	Studien-Limitationen	Inkonsistenz	Indirektheit	Fehlende Genauigkeit	Andere Faktoren			
Veränderung des Serum-LDL-Cholesterins (mg/dL) (Nachbeobachtungszeitraum: 4 Wochen)								
RCT, 1 (179)	nicht schwer-wiegend	nicht schwer-wiegend	schwer-wiegend [c]	schwer-wiegend [d]	keine	16; 16	MD 6.96 mg/dL niedriger (16.63 niedriger bis 2.71 höher)	⨁⨁◯◯ Niedrig [c d]

a 30 g/Tag gemahlener Leinsamen in Muffins und Brot für 4 Wochen

b Unter Qualität der Evidenz wird die studienübergreifende endpunktbezogene Qualität der Evidenz verstanden, Anwendung des GRADE Ansatzes.

c Die Qualität der Evidenz wurde aufgrund des Surrogatsendpunkts um 1 Stufe abgewertet.

d Die Qualität der Evidenz wurde aufgrund fehlender Genauigkeit um 1 Stufe abgewertet: 95%-KI überschreitet die klinisch relevante Schwelle.

Abkürzungen: C: Vergleichsgruppe; GRADE: Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation; I: Prüfinterventionsgruppe; KI: Konfidenzintervall; MD: Mittelwertsdifferenz; N: Anzahl der Studien; RCT: randomisierte kontrollierte Studie.

Tabelle 59: Evidenzprofil für den Vergleich Intervention mit Leinsamen[a] mit Placebo zur Veränderung des Serum-Gesamtcholesterins (mg/dL) bei Kindern und Jugendlichen mit MFD mit erhöhtem LDL-Cholesterin (Nachbeobachtungszeitraum: 4 Wochen)

Faktoren der Qualität der Evidenz						Anzahl der Patienten & Patientinnen I; C	Mittelwert-Differenz [95 %-KI]	Qualität der Evidenz [b]
Studien-design; N	Studien-Limitationen	Inkonsistenz	Indirektheit	Fehlende Genauigkeit	Andere Faktoren			
Veränderung des Serum-Gesamtcholesterins (mg/dL) (Nachbeobachtungszeitraum: 4 Wochen)								
RCT, 1 (179)	nicht schwer-wiegend	nicht schwer-wiegend	schwer-wiegend [c]	schwer-wiegend [d]	keine	16; 16	MD 8.51 mg/dL niedriger (21.66 niedriger bis 4.25 höher)	⨁⨁◯◯ Niedrig [c d]

a 30 g/Tag gemahlener Leinsamen in Muffins und Brot für 4 Wochen

b Unter Qualität der Evidenz wird die studienübergreifende endpunktbezogene Qualität der Evidenz verstanden, Anwendung des GRADE Ansatzes.

c Die Qualität der Evidenz wurde aufgrund des Surrogatsendpunkts um 1 Stufe abgewertet.

d Die Qualität der Evidenz wurde aufgrund fehlender Genauigkeit um 1 Stufe abgewertet: 95%-KI überschreitet die klinisch relevante Schwelle.

Abkürzungen: C: Vergleichsgruppe; GRADE: Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation; I: Prüfinterventionsgruppe; KI: Konfidenzintervall; MD: Mittelwertsdifferenz; N: Anzahl der Studien; RCT: randomisierte kontrollierte Studie.

Tabelle 60: Evidenzprofil für den Vergleich Intervention mit Leinsamen[a] mit Placebo zur Veränderung des Serum-HDL-Cholesterins (mg/dL) bei Kindern und Jugendlichen mit MFD mit erhöhtem LDL-Cholesterin (Nachbeobachtungszeitraum: 4 Wochen)

Faktoren der Qualität der Evidenz						Anzahl der Patienten & Patientinnen I; C	Mittelwert-Differenz [95 %-KI]	Qualität der Evidenz [b]
Studien-design; N	Studien-Limitationen	Inkonsistenz	Indirektheit	Fehlende Genauigkeit	Andere Faktoren			
Veränderung des Serum-HDL-Cholesterins (mg/dL) (Nachbeobachtungszeitraum: 4 Wochen)								
RCT, 1 (179)	nicht schwer-wiegend	nicht schwer-wiegend	schwer-wiegend [c]	schwer-wiegend [d]	keine	16; 16	MD 7.35 mg/dL niedriger (11.60 niedriger bis 3.09 niedriger)	⊕⊕◯◯ Niedrig [c d]

a 30 g/Tag gemahlener Leinsamen in Muffins und Brot für 4 Wochen

b Unter Qualität der Evidenz wird die studienübergreifende endpunktbezogene Qualität der Evidenz verstanden, Anwendung des GRADE Ansatzes.

c Die Qualität der Evidenz wurde aufgrund des Surrogatsendpunkts um 1 Stufe abgewertet.

d Die Qualität der Evidenz wurde aufgrund fehlender Genauigkeit um 1 Stufe abgewertet: 95%-KI überschreitet die klinisch relevante Schwelle.

Abkürzungen: C: Vergleichsgruppe; GRADE: Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation; I: Prüfinterventionsgruppe; KI: Konfidenzintervall; MD: Mittelwertsdifferenz; N: Anzahl der Studien; RCT: randomisierte kontrollierte Studie.

Tabelle 61: Evidenzprofil für den Vergleich Intervention mit Leinsamen[a] mit Placebo zur Veränderung der Triglyceride (mg/dL) bei Kindern und Jugendlichen mit MFD mit erhöhtem LDL-Cholesterin (Nachbeobachtungszeitraum: 4 Wochen)

Faktoren der Qualität der Evidenz						Anzahl der Patienten & Patientinnen I; C	Mittelwert-Differenz [95 %-KI]	Qualität der Evidenz [b]
Studien-design; N	Studien-Limitationen	Inkonsistenz	Indirektheit	Fehlende Genauigkeit	Andere Faktoren			
	Veränderung der Triglyceride (mg/dL) (Nachbeobachtungszeitraum: 4 Wochen)							
RCT, 1 (179)	nicht schwer-wiegend	nicht schwer-wiegend	schwer-wiegend [c]	schwer-wiegend [d]	keine	16; 16	MD 29.23 mg/dL höher (4.43 höher bis 53.24 höher)	⨁⨁◯◯ Niedrig [c d]

a 30 g/Tag gemahlener Leinsamen in Muffins und Brot für 4 Wochen

b Unter Qualität der Evidenz wird die studienübergreifende endpunktbezogene Qualität der Evidenz verstanden, Anwendung des GRADE Ansatzes.

c Die Qualität der Evidenz wurde aufgrund des Surrogatsendpunkts um 1 Stufe abgewertet.

d Die Qualität der Evidenz wurde aufgrund fehlender Genauigkeit um 1 Stufe abgewertet: 95%-KI überschreitet die klinisch relevante Schwelle.

Abkürzungen: C: Vergleichsgruppe; GRADE: Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation; I: Prüfinterventionsgruppe; KI: Konfidenzintervall; MD: Mittelwertsdifferenz; N: Anzahl der Studien; RCT: randomisierte kontrollierte Studie.

Tabelle 62: Evidenzprofil für den Vergleich Intervention mit Leinsamen[a] mit Placebo hinsichtlich aller Nebenwirkungen einschließlich gemeldeter unerwünschter Ereignisse und Schäden bei Kindern und Jugendlichen mit MFD mit erhöhtem LDL-Cholesterin (Nachbeobachtungszeitraum: 4 Wochen)

Faktoren der Qualität der Evidenz						Narrative Beschreibung	Qualität der Evidenz [b]
Studien-design; N	Studien-Limitationen	Inkonsistenz	Indirektheit	Fehlende Genauigkeit	Andere Faktoren		
Alle Nebenwirkungen einschließlich gemeldeter unerwünschter Ereignisse und Schäden (Nachbeobachtungszeitraum: 4 Wochen)							
RCT, 1 (179)	nicht schwer-wiegend	nicht schwer-wiegend	nicht schwer-wiegend	sehr schwer-wiegend [c]	keine	Die Studie berichtete keine Nebenwirkungen.	⨁⨁◯◯ Niedrig [c]

a 30 g/Tag gemahlener Leinsamen in Muffins und Brot für 4 Wochen
b Unter Qualität der Evidenz wird die studienübergreifende endpunktbezogene Qualität der Evidenz verstanden, Anwendung des GRADE Ansatzes.
c Die Qualität der Evidenz wurde aufgrund sehr kleiner Stichprobe und keiner gemeldeten Ereignissen um 2 Stufen abgewertet.

Abkürzungen: C: Vergleichsgruppe; GRADE: Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation; I: Prüfinterventionsgruppe; KI: Konfidenzintervall; MD: Mittelwertsdifferenz; N: Anzahl der Studien; RCT: randomisierte kontrollierte Studie.

3.3.4.13. Bei Kindern und Jugendlichen mit MFD/FH: Vergleich Diätsintervention mit long chain polyunsaturated fatty acids (LCPUFAs)[a] mit Placebo

Tabelle 63: Evidenzprofil für den Vergleich Diätsintervention mit LCPUFAs mit Placebo zur Veränderung des LDL-Cholesterins (mg/dL) bei Kindern und Jugendlichen mit MFD/FH (Nachbeobachtungszeitraum: 16 Wochen)

Faktoren der Qualität der Evidenz						Narrative Beschreibung	Qualität der Evidenz [b]
Studien-design; N	Studien-Limitationen	Inkonsistenz	Indirektheit	Fehlende Genauigkeit	Andere Faktoren		
Veränderung des LDL-Cholesterins (mg/dL) (Nachbeobachtungszeitraum: 16 Wochen)							
RCT, 1 (180)	schwer-wiegend [c]	nicht schwer-wiegend	sehr schwer-wiegend [d]	sehr schwer-wiegend [e]	keine	MD vom -0.60 bis -0.20 mg/dL, nicht statistisch signifikant Zwei Interventionsgruppen: IG1: Intervention mit DHA + EPA, IG1 n (I;C)=12; 12; MD (95%-KI): -0.60 (-52.40 bis 51.20) IG2: Intervention mit DHA IG2 n (I;C)=12; 12; MD (95%-KI): -0.20 (-44.25 bis 43.85)	⨁◯◯◯ Sehr niedrig [c d e]

a LCPUFAs: 500-mg-Gelkapsel mit DHA und EPA oder 500-mg-Gelkapsel mit DHA

b Unter Qualität der Evidenz wird die studienübergreifende endpunktbezogene Qualität der Evidenz verstanden, Anwendung des GRADE Ansatzes.

c Die Qualität der Evidenz wurde aufgrund unklarer Methoden zur Verdeckung der Gruppenzuteilung und eines vorzeitigen Studienende um 1 Stufe abgewertet.

d Die Qualität der Evidenz wurde aufgrund des Surrogatsendpunkts und Einschluss von Kindern mit verschiedenen Dyslipidämien um 2 Stufen abgewertet.

e Die Qualität der Evidenz wurde aufgrund fehlender Genauigkeit um 2 Stufen abgewertet: 95%-KI überschreitet die klinisch relevante Schwelle für Nutzen und Schaden.

Abkürzungen: C: Vergleichsgruppe; GRADE: Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation; I: Prüfinterventionsgruppe; KI: Konfidenzintervall; LCPUFAs: long chain polyunsaturated fatty acids, MD: Mittelwertsdifferenz; N: Anzahl der Studien; RCT: randomisierte kontrollierte Studie.

Tabelle 64: Evidenzprofil für den Vergleich Diätsintervention mit LCPUFAs mit Placebo zur Veränderung des Gesamtcholesterins (mg/dL) bei Kindern und Jugendlichen mit MFD/FH (Nachbeobachtungszeitraum: 16 Wochen)

Faktoren der Qualität der Evidenz						Narrative Beschreibung	Qualität der Evidenz [a]
Studien-design; N	Studien-Limitationen	Inkonsistenz	Indirektheit	Fehlende Genauigkeit	Andere Faktoren		
Veränderung des Gesamtcholesterins (mg/dL) (Nachbeobachtungszeitraum: 16 Wochen)							
RCT, 1 (180)	schwer-wiegend [b]	nicht schwer-wiegend	sehr schwer-wiegend [c]	sehr schwer-wiegend [d]	keine	MD vom 2.50 bis 4.40 mg/dL, nicht statistisch signifikant Zwei Interventionsgruppen: IG1: Intervention mit DHA + EPA IG1 n (I;C)=12; 12; MD (95%-KI): 4.40 (-46.50 bis 55.30) IG2: Intervention mit DHA IG2 n (I;C)=12; 12; MD (95%-KI): 2.50 (-39.03 bis 44.03)	⨁◯◯◯ Sehr niedrig [b] [c] [d]

a Unter Qualität der Evidenz wird die studienübergreifende endpunktbezogene Qualität der Evidenz verstanden, Anwendung des GRADE Ansatzes.

b Die Qualität der Evidenz wurde aufgrund unklarer Methoden zur Verdeckung der Gruppenzuteilung und eines vorzeitigen Studienende um 1 Stufe abgewertet.

c Die Qualität der Evidenz wurde aufgrund des Surrogatsendpunkts und Einschluss von Kindern mit verschiedenen Dyslipidämien um 2 Stufen abgewertet.

d Die Qualität der Evidenz wurde aufgrund fehlender Genauigkeit um 2 Stufen abgewertet: 95%-KI überschreitet die klinisch relevante Schwelle für Nutzen und Schaden.

Abkürzungen: C: Vergleichsgruppe; GRADE: Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation; I: Prüfinterventionsgruppe; KI: Konfidenzintervall; MD: Mittelwertsdifferenz; N: Anzahl der Studien; RCT: randomisierte kontrollierte Studie.

Tabelle 65: Evidenzprofil für den Vergleich Diätsintervention mit LCPUFAs mit Placebo zur Veränderung des HDL-Cholesterins (mg/dL) bei Kindern und Jugendlichen mit MFD/FH (Nachbeobachtungszeitraum: 16 Wochen)

Faktoren der Qualität der Evidenz						Narrative Beschreibung	Qualität der Evidenz [a]
Studien-design; N	Studien-Limitationen	Inkonsistenz	Indirektheit	Fehlende Genauigkeit	Andere Faktoren		
Veränderung des HDL-Cholesterins (mg/dL) (Nachbeobachtungszeitraum: 16 Wochen)							
RCT, 1 (180)	schwer-wiegend [b]	nicht schwer-wiegend	sehr schwer-wiegend [c]	sehr schwer-wiegend [d]	keine	MD vom -1.30 bis 2.20 mg/dL, nicht statistisch signifikant Zwei Interventionsgruppen: IG1: Intervention mit DHA + EPA IG1 n (I;C)=12; 12; MD (95%-KI): -1.30 (-8.14 to 5.54) IG2: Intervention mit DHA IG2 n (I;C)=12; 12; MD (95%-KI): 2.20 (-4.36 to 8.76)	⨁◯◯◯ Sehr niedrig [b] [c] [d]

a Unter Qualität der Evidenz wird die studienübergreifende endpunktbezogene Qualität der Evidenz verstanden, Anwendung des GRADE Ansatzes.
b Die Qualität der Evidenz wurde aufgrund unklarer Methoden zur Verdeckung der Gruppenzuteilung und eines vorzeitigen Studienende um 1 Stufe abgewertet.
c Die Qualität der Evidenz wurde aufgrund des Surrogatsendpunkts und Einschluss von Kindern mit verschiedenen Dyslipidämien um 2 Stufen abgewertet.
d Die Qualität der Evidenz wurde aufgrund fehlender Genauigkeit um 2 Stufen abgewertet: 95%-KI überschreitet die klinisch relevante Schwelle für Nutzen und Schaden.

Abkürzungen: C: Vergleichsgruppe; GRADE: Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation; I: Prüfinterventionsgruppe; KI: Konfidenzintervall; MD: Mittelwertsdifferenz; N: Anzahl der Studien; RCT: randomisierte kontrollierte Studie.

Tabelle 66: Evidenzprofil für den Vergleich Diätsintervention mit LCPUFAs mit Placebo zur Veränderung der Triglyceride (mg/dL) bei Kindern und Jugendlichen mit MFD/FH (Nachbeobachtungszeitraum: 16 Wochen)

Faktoren der Qualität der Evidenz						Narrative Beschreibung	Qualität der Evidenz [a]
Studien-design; N	Studien-Limitationen	Inkonsistenz	Indirektheit	Fehlende Genauigkeit	Andere Faktoren		
Veränderung der Triglyceride (mg/dL) (Nachbeobachtungszeitraum: 16 Wochen)							
RCT, 1 (180)	schwer-wiegend [b]	nicht schwer-wiegend	sehr schwer-wiegend [c]	sehr schwer-wiegend [d]	keine	MD vom -7.30 bis -4.30 mg/dL, nicht statistisch signifikant Zwei Interventionsgruppen: IG1: Intervention mit DHA + EPA IG1 n (I;C)=12; 12; MD (95%-KI): -4.30 (-27.39 bis 18.79) IG2: Intervention mit DHA IG2 n (I;C)=12; 12; MD (95%-KI): -7.30 (-31.50 bis 16.90)	⨁◯◯◯ Sehr niedrig [b] [c] [d]

a Unter Qualität der Evidenz wird die studienübergreifende endpunktbezogene Qualität der Evidenz verstanden, Anwendung des GRADE Ansatzes.
b Die Qualität der Evidenz wurde aufgrund unklarer Methoden zur Verdeckung der Gruppenzuteilung und eines vorzeitigen Studienende um 1 Stufe abgewertet.
c Die Qualität der Evidenz wurde aufgrund des Surrogatsendpunkts und Einschluss von Kindern mit verschiedenen Dyslipidämien um 2 Stufen abgewertet.
d Die Qualität der Evidenz wurde aufgrund fehlender Genauigkeit um 2 Stufen abgewertet: 95%-KI überschreitet die klinisch relevante Schwelle für Nutzen und Schaden.

Abkürzungen: C: Vergleichsgruppe; GRADE: Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation; I: Prüfinterventionsgruppe; KI: Konfidenzintervall; MD: Mittelwertsdifferenz; N: Anzahl der Studien; RCT: randomisierte kontrollierte Studie.

Tabelle 67: Evidenzprofil für den Vergleich Diätsintervention mit LCPUFAs mit Placebo hinsichtlich aller Nebenwirkungen einschließlich gemeldeter unerwünschter Ereignisse und Schäden bei Kindern und Jugendlichen mit MFD/FH (Nachbeobachtungszeitraum: 16 Wochen)

Faktoren der Qualität der Evidenz						Narrative Beschreibung	Qualität der Evidenz [a]
Studien-design; N	Studien-Limitationen	Inkonsistenz	Indirektheit	Fehlende Genauigkeit	Andere Faktoren		
Veränderung der Triglyceride (mg/dL) (Nachbeobachtungszeitraum: 16 Wochen)							
RCT, 1 (180)	schwer-wiegend [b]	nicht schwer-wiegend	schwer-wiegend [c]	sehr schwer-wiegend [d]	keine	Die Studie berichtete keine Nebenwirkungen.	⨁◯◯◯ Sehr niedrig [b c d]

a Unter Qualität der Evidenz wird die studienübergreifende endpunktbezogene Qualität der Evidenz verstanden, Anwendung des GRADE Ansatzes.
b Die Qualität der Evidenz wurde aufgrund unklarer Methoden zur Verdeckung der Gruppenzuteilung und eines vorzeitigen Studienende um 1 Stufe abgewertet.
c Die Qualität der Evidenz wurde wegen Einschluss von Kindern mit verschiedenen Dyslipidämien um 1 Stufe abgewertet.
d Die Qualität der Evidenz wurde aufgrund sehr kleiner Stichprobe und keiner gemeldeten Ereignissen um 2 Stufen abgewertet.

Abkürzungen: C: Vergleichsgruppe; GRADE: Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation; I: Prüfinterventionsgruppe; KI: Konfidenzintervall; MD: Mittelwertsdifferenz; N: Anzahl der Studien; RCT: randomisierte kontrollierte Studie.

3.3.4.14. Bei Kindern und Jugendlichen mit MFD/FH: Vergleich Psyllium fiber[a] mit Placebo

Tabelle 68: Evidenzprofil für den Vergleich Psyllium fiber mit Placebo zur Veränderung des LDL-Cholesterins (mg/dL) bei Kindern und Jugendlichen mit MFD/FH (Nachbeobachtungszeitraum: 5 Wochen)

Faktoren der Qualität der Evidenz						Anzahl der Patienten & Patientinnen I; C	Mittelwert-Differenz [95 %-KI]	Qualität der Evidenz [b]
Studiendesign; N	Studien-Limitationen	Inkonsistenz	Indirektheit	Fehlende Genauigkeit	Andere Faktoren			
Veränderung des LDL-Cholesterins (mg/dL) (Nachbeobachtungszeitraum: 5 Wochen)								
RCT, 1 (181)	Sehr schwer-wiegend [c]	nicht schwer-wiegend	sehr schwer-wiegend [d]	schwer-wiegend [e]	keine	20; 20	MD 3.86 mg/dL höher (4.63 niedriger bis 12.36 höher)	⨁◯◯◯ Sehr niedrig [c d e]

a Psyllium fiber: Ready-to-eat Frühstückszerealien mit wasserlöslichen Psyllium fiber (6 g/Tag)
b Unter Qualität der Evidenz wird die studienübergreifende endpunktbezogene Qualität der Evidenz verstanden, Anwendung des GRADE Ansatzes.
c Die Qualität der Evidenz wurde aufgrund unklarer Verzerrungspotentiale um 2 Stufe abgewertet: Methoden zur Verdeckung der Gruppenzuteilung und Methode der Randomisierung wurden in der eingeschlossenen Studie nicht beschrieben, hohes Risiko für Attritionsbias, unklare Verzerrungspotential bezüglich selektiven Reportings, jedoch unwahrscheinlich.
d Die Qualität der Evidenz wurde aufgrund des Surrogatsendpunkts und Einschluss von Kindern mit verschiedenen Dyslipidämien um 2 Stufen abgewertet.
e Die Qualität der Evidenz wurde aufgrund sehr kleiner Stichprobe um 1 Stufe abgewertet. 95%-KI überschreitet die klinisch relevante Schwelle.

Abkürzungen: C: Vergleichsgruppe; GRADE: Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation; I: Prüfinterventionsgruppe; KI: Konfidenzintervall; MD: Mittelwertsdifferenz; N: Anzahl der Studien; RCT: randomisierte kontrollierte Studie.

Tabelle 69: Evidenzprofil für den Vergleich Psyllium fiber mit Placebo zur Veränderung des Gesamtcholesterins (mg/dL) bei Kindern und Jugendlichen mit MFD/FH (Nachbeobachtungszeitraum: 5 Wochen)

Faktoren der Qualität der Evidenz						Anzahl der Patienten & Patientinnen I; C	Mittelwert-Differenz [95 %-KI]	Qualität der Evidenz [a]
Studiendesign; N	**Studien-Limitationen**	**Inkonsistenz**	**Indirektheit**	**Fehlende Genauigkeit**	**Andere Faktoren**			
Veränderung des Gesamtcholesterins (mg/dL) (Nachbeobachtungszeitraum: 5 Wochen)								
RCT, 1 (181)	Sehr Schwer-wiegend [b]	nicht schwer-wiegend	sehr schwer-wiegend [c]	nicht schwer-wiegend	keine	20; 20	MD 0.39 mg/dL niedriger (7.72 niedriger bis 7.34 höher)	⨁◯◯◯ Sehr niedrig [b c]

a Unter Qualität der Evidenz wird die studienübergreifende endpunktbezogene Qualität der Evidenz verstanden, Anwendung des GRADE Ansatzes.

b Die Qualität der Evidenz wurde aufgrund unklarer Verzerrungspotentiale um 2 Stufe abgewertet: Methoden zur Verdeckung der Gruppenzuteilung und Methode der Randomisierung wurden in der eingeschlossenen Studie nicht beschrieben, hohes Risiko für Attritionsbias, unklare Verzerrungspotential bezüglich selektiven Reportings, jedoch unwahrscheinlich.

c Die Qualität der Evidenz wurde aufgrund des Surrogatsendpunkts und Einschluss von Kindern mit verschiedenen Dyslipidämien um 2 Stufen abgewertet.

Abkürzungen: C: Vergleichsgruppe; GRADE: Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation; I: Prüfinterventionsgruppe; KI: Konfidenzintervall; MD: Mittelwertsdifferenz; N: Anzahl der Studien; RCT: randomisierte kontrollierte Studie.

Tabelle 70: Evidenzprofil für den Vergleich Psyllium fiber mit Placebo zur Veränderung des HDL-Cholesterins (mg/dL) bei Kindern und Jugendlichen mit MFD/FH (Nachbeobachtungszeitraum: 5 Wochen)

Faktoren der Qualität der Evidenz						Anzahl der Patienten & Patientinnen I; C	Mittelwert-Differenz [95 %-KI]	Qualität der Evidenz [a]
Studiendesign; N	**Studien-Limitationen**	**Inkonsistenz**	**Indirektheit**	**Fehlende Genauigkeit**	**Andere Faktoren**			
Veränderung des HDL-Cholesterins (mg/dL) (Nachbeobachtungszeitraum: 5 Wochen)								
RCT, 1 (181)	Sehr schwer-wiegend [b]	nicht schwer-wiegend	sehr schwer-wiegend [c]	nicht schwer-wiegend	keine	20; 20	MD 1.16 mg/dL höher (1.93 niedriger bis 3.86 höher)	⨁◯◯◯ Sehr niedrig [b c]

a Unter Qualität der Evidenz wird die studienübergreifende endpunktbezogene Qualität der Evidenz verstanden, Anwendung des GRADE Ansatzes.

b Die Qualität der Evidenz wurde aufgrund unklarer Verzerrungspotentiale um 2 Stufe abgewertet: Methoden zur Verdeckung der Gruppenzuteilung und Methode der Randomisierung wurden in der eingeschlossenen Studie nicht beschrieben, hohes Risiko für Attritionsbias, unklare Verzerrungspotential bezüglich selektiven Reportings, jedoch unwahrscheinlich.

c Die Qualität der Evidenz wurde aufgrund des Surrogatsendpunkts und Einschluss von Kindern mit verschiedenen Dyslipidämien um 2 Stufen abgewertet.

Abkürzungen: C: Vergleichsgruppe; GRADE: Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation; I: Prüfinterventionsgruppe; KI: Konfidenzintervall; MD: Mittelwertsdifferenz; N: Anzahl der Studien; RCT: randomisierte kontrollierte Studie.

Tabelle 71: Evidenzprofil für den Vergleich Psyllium fiber mit Placebo zur Veränderung der Triglyceride (mg/dL) bei Kindern und Jugendlichen mit MFD/FH (Nachbeobachtungszeitraum: 5 Wochen)

Faktoren der Qualität der Evidenz						Anzahl der Patienten & Patientinnen I; C	Mittelwert-Differenz [95 %-KI]	Qualität der Evidenz [a]
Studiendesign; N	**Studien-Limitationen**	**Inkonsistenz**	**Indirektheit**	**Fehlende Genauigkeit**	**Andere Faktoren**			
Veränderung der Triglyceride (mg/dL) (Nachbeobachtungszeitraum: 5 Wochen)								
RCT, 1 (181)	Sehr schwer-wiegend [b]	nicht schwer-wiegend	sehr schwer-wiegend [c]	schwer-wiegend [d]	keine	20; 20	MD 60.18 mg/dL niedriger (115.93 niedriger bis 3.54 niedriger)	⨁◯◯◯ Sehr niedrig [b c d]

a Unter Qualität der Evidenz wird die studienübergreifende endpunktbezogene Qualität der Evidenz verstanden, Anwendung des GRADE Ansatzes.
b Die Qualität der Evidenz wurde aufgrund unklarer Verzerrungspotentiale um 2 Stufe abgewertet: Methoden zur Verdeckung der Gruppenzuteilung und Methode der Randomisierung wurden in der eingeschlossenen Studie nicht beschrieben, hohes Risiko für Attritionsbias, unklare Verzerrungspotential bezüglich selektiven Reportings, jedoch unwahrscheinlich.
c Die Qualität der Evidenz wurde aufgrund des Surrogatsendpunkts und Einschluss von Kindern mit verschiedenen Dyslipidämien um 2 Stufen abgewertet.
d Die Qualität der Evidenz wurde aufgrund sehr kleiner Stichprobe um 1 Stufe abgewertet. 95%-KI überschreitet die klinisch relevante Schwelle.

Abkürzungen: C: Vergleichsgruppe; GRADE: Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation; I: Prüfinterventionsgruppe; KI: Konfidenzintervall; MD: Mittelwertsdifferenz; N: Anzahl der Studien; RCT: randomisierte kontrollierte Studie.

Tabelle 72: Evidenzprofil für den Vergleich Psyllium fiber mit Placebo hinsichtlich aller Nebenwirkungen einschließlich gemeldeter unerwünschter Ereignisse und Schäden bei Kindern und Jugendlichen mit MFD/FH (Nachbeobachtungszeitraum: 5 Wochen)

Faktoren der Qualität der Evidenz						Narrative Beschreibung	Qualität der Evidenz [a]
Studiendesign; N	**Studien-Limitationen**	**Inkonsistenz**	**Indirektheit**	**Fehlende Genauigkeit**	**Andere Faktoren**		
Veränderung der Triglyceride (mg/dL) (Nachbeobachtungszeitraum: 5 Wochen)							
RCT, 1 (181)	Sehr schwer-wiegend [b]	nicht schwer-wiegend	schwer-wiegend [c]	sehr schwer-wiegend [d]	keine	Verschiedene gastrointestinale Nebenwirkungen wurden berichtet.	⨁◯◯◯ Sehr niedrig [b c d]

a Unter Qualität der Evidenz wird die studienübergreifende endpunktbezogene Qualität der Evidenz verstanden, Anwendung des GRADE Ansatzes.

b Die Qualität der Evidenz wurde aufgrund unklarer Verzerrungspotentiale um 2 Stufe abgewertet: Methoden zur Verdeckung der Gruppenzuteilung und Methode der Randomisierung wurden in der eingeschlossenen Studie nicht beschrieben, hohes Risiko für Attritionsbias, unklare Verzerrungspotential bezüglich selektiven Reportings, jedoch unwahrscheinlich.

c Die Qualität der Evidenz wurde wegen Einschluss von Kindern mit verschiedenen Dyslipidämien um 1 Stufe abgewertet.

d Die Qualität der Evidenz wurde aufgrund sehr kleiner Stichprobe um 2 Stufen abgewertet.

Abkürzungen: C: Vergleichsgruppe; GRADE: Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation; I: Prüfinterventionsgruppe; KI: Konfidenzintervall; MD: Mittelwertsdifferenz; N: Anzahl der Studien; RCT: randomisierte kontrollierte Studie.

3.3.4.15. Bei Kindern und Jugendlichen mit MFD/FH: Vergleich Glucomannan mit Placebo

Tabelle 73: Evidenzprofil für den Vergleich Glucomannan mit Placebo zur Veränderung des LDL-Cholesterins (mg/dL) bei Kindern und Jugendlichen mit MFD/FH (Nachbeobachtungszeitraum: 8 Wochen)

Faktoren der Qualität der Evidenz						Narrative Beschreibung	Qualität der Evidenz [a]
Studien-design; N	**Studien-Limitationen**	**Inkonsistenz**	**Indirektheit**	**Fehlende Genauigkeit**	**Andere Faktoren**		
Veränderung des LDL-Cholesterins (mg/dL) (Nachbeobachtungszeitraum: 8 Wochen)							
1 RCT und 1 Crossover-RCT (182, 183)	sehr schwer-wiegend [b]	nicht schwer-wiegend	sehr schwer-wiegend [c]	schwer-wiegend [d]	keine	MD vom -19.70 to -10.10 mg/dL **Martino 2005 (RCT)** n (I;C)=20; 20; MD (95%-KI): -19.70 (-47.44 to 8.04) **Guardamagna 2013 (Crossover-RCT)** n (I;C)=36; 36; MD (95%-KI): -10.10 (-17.40 to -2.90)	⨁◯◯◯ Sehr niedrig [b] [c] [d]

a Unter Qualität der Evidenz wird die studienübergreifende endpunktbezogene Qualität der Evidenz verstanden, Anwendung des GRADE Ansatzes.

b Die Qualität der Evidenz wurde um 2 Stufen abgewertet, auf folgenden Gründen: unklare Methoden zur Verdeckung der Gruppenzuteilung; unklare Methode der Randomisierung in allen eingeschlossenen Studien; keine Verblindung und hohes Risiko für Attritionsbias in einer Studie; unklare Verzerrungspotential bezüglich selektiven Reportings, jedoch unwahrscheinlich.

c Die Qualität der Evidenz wurde aufgrund des Surrogatsendpunkts und Einschluss von Kindern mit verschiedenen Dyslipidämien um 2 Stufen abgewertet.

d Die Qualität der Evidenz wurde aufgrund fehlender Genauigkeit um 1 Stufe abgewertet: 95%-KI überschreitet die klinisch relevante Schwelle in den eingeschlossenen Studien.

Abkürzungen: C: Vergleichsgruppe; GRADE: Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation; I: Prüfinterventionsgruppe; KI: Konfidenzintervall; MD: Mittelwertsdifferenz; N: Anzahl der Studien; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; Crossover-RCT: randomisierte kontrollierte Crossover-Studie

Tabelle 74: Evidenzprofil für den Vergleich Glucomannan mit Placebo zur Veränderung des Gesamtcholesterins (mg/dL) bei Kindern und Jugendlichen mit MFD/FH (Nachbeobachtungszeitraum: 8 Wochen)

Faktoren der Qualität der Evidenz						Narrative Beschreibung	Qualität der Evidenz [a]
Studien-design; N	**Studien-Limitationen**	**Inkonsistenz**	**Indirektheit**	**Fehlende Genauigkeit**	**Andere Faktoren**		
Veränderung des Gesamtcholesterins (mg/dL) (Nachbeobachtungszeitraum: 8 Wochen)							
1 RCT und 1 Crossover-RCT (182, 183)	sehr schwer-wiegend [b]	nicht schwer-wiegend	sehr schwer-wiegend [c]	schwer-wiegend [d]	keine	MD vom -15.90 to -10.80 mg/dL **Martino 2005 (RCT)** n (I;C)=20; 20; MD (95%-KI): -15.90 (-39.00 to 7.20) **Guardamagna 2013 (Crossover-RCT)** n (I;C)=36; 36; MD (95%-KI): -10.80 (-18.50 to -3.10)	⨁◯◯◯ Sehr niedrig [b] [c] [d]

a Unter Qualität der Evidenz wird die studienübergreifende endpunktbezogene Qualität der Evidenz verstanden, Anwendung des GRADE Ansatzes.

b Die Qualität der Evidenz wurde um 2 Stufen abgewertet, auf folgenden Gründen: unklare Methoden zur Verdeckung der Gruppenzuteilung; unklare Methode der Randomisierung in allen eingeschlossenen Studien; keine Verblindung und hohes Risiko für Attritionsbias in einer Studie; unklare Verzerrungspotential bezüglich selektiven Reportings, jedoch unwahrscheinlich.

c Die Qualität der Evidenz wurde aufgrund des Surrogatsendpunkts und Einschluss von Kindern mit verschiedenen Dyslipidämien um 2 Stufen abgewertet.

d Die Qualität der Evidenz wurde aufgrund fehlender Genauigkeit um 1 Stufe abgewertet: 95%-KI überschreitet die klinisch relevante Schwelle in den eingeschlossenen Studien.

Abkürzungen: C: Vergleichsgruppe; GRADE: Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation; I: Prüfinterventionsgruppe; KI: Konfidenzintervall; MD: Mittelwertsdifferenz; N: Anzahl der Studien; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; Crossover-RCT: randomisierte kontrollierte Crossover-Studie

Tabelle 75: Evidenzprofil für den Vergleich Glucomannan mit Placebo zur Veränderung des HDL-Cholesterins (mg/dL) bei Kindern und Jugendlichen mit MFD/FH (Nachbeobachtungszeitraum: 8 Wochen)

Faktoren der Qualität der Evidenz						Narrative Beschreibung	Qualität der Evidenz [a]
Studien-design; N	**Studien-Limitationen**	**Inkonsistenz**	**Indirektheit**	**Fehlende Genauigkeit**	**Andere Faktoren**		
Veränderung des HDL-Cholesterins (mg/dL) (Nachbeobachtungszeitraum: 8 Wochen)							
1 RCT und 1 Crossover-RCT (182, 183)	sehr schwer-wiegend [b]	nicht schwer-wiegend	sehr schwer-wiegend [c]	schwer-wiegend [d]	keine	MD vom -1.90 to 0.40 mg/dL **Martino 2005 (RCT)** n (I;C)=20; 20; MD (95%-KI): -1.90 (-11.15 to 7.35) **Guardamagna 2013 (Crossover-RCT)** n (I;C)=36; 36; MD (95%-KI): 0.40 (-2.10 to 2.90)	⨁◯◯◯ Sehr niedrig [b] [c] [d]

a Unter Qualität der Evidenz wird die studienübergreifende endpunktbezogene Qualität der Evidenz verstanden, Anwendung des GRADE Ansatzes.

b Die Qualität der Evidenz wurde um 2 Stufen abgewertet, auf folgenden Gründen: unklare Methoden zur Verdeckung der Gruppenzuteilung; unklare Methode der Randomisierung in allen eingeschlossenen Studien; keine Verblindung und hohes Risiko für Attritionsbias in einer Studie; unklare Verzerrungspotential bezüglich selektiven Reportings, jedoch unwahrscheinlich.

c Die Qualität der Evidenz wurde aufgrund des Surrogatsendpunkts und Einschluss von Kindern mit verschiedenen Dyslipidämien um 2 Stufen abgewertet.

d Die Qualität der Evidenz wurde aufgrund fehlender Genauigkeit um 1 Stufe abgewertet: 95%-KI überschreitet die klinisch relevante Schwelle in den eingeschlossenen Studien.

Abkürzungen: C: Vergleichsgruppe; GRADE: Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation; I: Prüfinterventionsgruppe; KI: Konfidenzintervall; MD: Mittelwertsdifferenz; N: Anzahl der Studien; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; Crossover-RCT: randomisierte kontrollierte Crossover-Studie

Tabelle 76: Evidenzprofil für den Vergleich Glucomannan mit Placebo zur Veränderung der Triglyceride (mg/dL) bei Kindern und Jugendlichen mit MFD/FH (Nachbeobachtungszeitraum: 8 Wochen)

Faktoren der Qualität der Evidenz						Narrative Beschreibung	Qualität der Evidenz [a]
Studien-design; N	**Studien-Limitationen**	**Inkonsistenz**	**Indirektheit**	**Fehlende Genauigkeit**	**Andere Faktoren**		
Veränderung der Triglyceride (mg/dL) (Nachbeobachtungszeitraum: 8 Wochen)							
1 RCT und 1 Crossover-RCT (182, 183)	sehr schwer-wiegend [b]	nicht schwer-wiegend	sehr schwer-wiegend [c]	sehr schwer-wiegend [d]	keine	MD vom -3.80 to 5.30 mg/dL **Martino 2005 (RCT)** n (I;C)=20; 20; MD (95%-KI): 5.30 (-21.69 to 32.29) **Guardamagna 2013 (Crossover-RCT)** n (I;C)=36; 36; MD (95%-KI): -3.80 (-17.40 to 9.80)	⨁◯◯◯ Sehr niedrig [b] [c] [d]

a Unter Qualität der Evidenz wird die studienübergreifende endpunktbezogene Qualität der Evidenz verstanden, Anwendung des GRADE Ansatzes.

b Die Qualität der Evidenz wurde um 2 Stufen abgewertet, auf folgenden Gründen: unklare Methoden zur Verdeckung der Gruppenzuteilung; unklare Methode der Randomisierung in allen eingeschlossenen Studien; keine Verblindung und hohes Risiko für Attritionsbias in einer Studie; unklare Verzerrungspotential bezüglich selektiven Reportings, jedoch unwahrscheinlich.

c Die Qualität der Evidenz wurde aufgrund des Surrogatsendpunkts und Einschluss von Kindern mit verschiedenen Dyslipidämien um 2 Stufen abgewertet.

d Die Qualität der Evidenz wurde aufgrund fehlender Genauigkeit um 2 Stufen abgewertet: 95%-KI überschreitet die klinisch relevante Schwelle in den eingeschlossenen Studien.

Abkürzungen: C: Vergleichsgruppe; GRADE: Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation; I: Prüfinterventionsgruppe; KI: Konfidenzintervall; MD: Mittelwertsdifferenz; N: Anzahl der Studien; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; Crossover-RCT: randomisierte kontrollierte Crossover-Studie

Tabelle 77: Evidenzprofil für den Vergleich Glucomannan mit Placebo hinsichtlich aller Nebenwirkungen einschließlich gemeldeter unerwünschter Ereignisse und Schäden bei Kindern und Jugendlichen mit MFD/FH (Nachbeobachtungszeitraum: 8 Wochen)

Faktoren der Qualität der Evidenz						Narrative Beschreibung	Qualität der Evidenz [a]
Studien-design; N	Studien-Limitationen	Inkonsistenz	Indirektheit	Fehlende Genauigkeit	Andere Faktoren		
Veränderung der Triglyceride (mg/dL) (Nachbeobachtungszeitraum: 8 Wochen)							
1 RCT und 1 Crossover-RCT (182, 183)	sehr schwer-wiegend [b]	nicht schwer-wiegend	schwer-wiegend [c]	sehr schwer-wiegend [d]	keine	**Martino 2005 (RCT)** Die Studie berichtete keine Nebenwirkungen. **Guardamagna 2013 (Crossover-RCT)** Patienten in der IG berichteten gastrointestinale Nebenwirkungen (4/18): Blähungen, Bauchbeschwerden und häufiger Stuhlgang, und erhöhtes Sättigungsgefühl (2/18), während keiner in der CG Nebenwirkungen berichtete.	⨁◯◯◯ Sehr niedrig [b] [c] [d]

a Unter Qualität der Evidenz wird die studienübergreifende endpunktbezogene Qualität der Evidenz verstanden, Anwendung des GRADE Ansatzes.

b Die Qualität der Evidenz wurde um 2 Stufen abgewertet, auf folgenden Gründen: unklare Methoden zur Verdeckung der Gruppenzuteilung; unklare Methode der Randomisierung in allen eingeschlossenen Studien; keine Verblindung und hohes Risiko für Attritionsbias in einer Studie; unklare Verzerrungspotential bezüglich selektiven Reportings, jedoch unwahrscheinlich.

c Die Qualität der Evidenz wurde wegen Einschluss von Kindern mit verschiedenen Dyslipidämien um 1 Stufe abgewertet.

d Die Qualität der Evidenz wurde aufgrund sehr kleiner Stichprobe um 2 Stufen abgewertet.

Abkürzungen: C: Vergleichsgruppe; GRADE: Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation; I: Prüfinterventionsgruppe; KI: Konfidenzintervall; MD: Mittelwertsdifferenz; N: Anzahl der Studien; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; Crossover-RCT: randomisierte kontrollierte Crossover-Studie

3.3.4.16. Bei Kindern und Jugendlichen mit MFD/FH: Vergleich Haselnüsse[a] mit Placebo

Tabelle 78: Evidenzprofil für den Vergleich Haselnüsse mit Placebo zur Veränderung des LDL-Cholesterins (mg/dL) bei Kindern und Jugendlichen mit MFD/FH (Nachbeobachtungszeitraum: 8 Wochen)

Faktoren der Qualität der Evidenz						Narrative Beschreibung	Qualität der Evidenz [b]
Studien-design; N	Studien-Limitationen	Inkonsistenz	Indirektheit	Fehlende Genauigkeit	Andere Faktoren		
Veränderung des LDL-Cholesterins (mg/dL) (Nachbeobachtungszeitraum: 8 Wochen)							
RCT, 1 (184)	schwer-wiegend [c]	nicht schwer-wiegend	sehr schwer-wiegend [d]	sehr schwer-wiegend [e]	keine	MD vom -4.40 to -4.00 mg/dL, nicht statistisch signifikant IG1: Haselnüsse mit Schale IG1 n (I;C)=22; 18; MD (95%-KI): -4.40 (-32.69 to 23.89) IG2: Haselnüsse ohne Schale IG2 n (I;C)=20; 18; MD (95%-KI): -4.00 (-36.74 to 28.74)	⨁◯◯◯ Sehr niedrig [c] [d] [e]

a 15–30 g Haselnüssen mit Schale und ohne Schale am Tag

b Unter Qualität der Evidenz wird die studienübergreifende endpunktbezogene Qualität der Evidenz verstanden, Anwendung des GRADE Ansatzes.

c Die Qualität der Evidenz wurde aufgrund unklarer Methoden der Randomisierung und fehlender Patientenverblindung um 1 Stufe abgewertet.

d Die Qualität der Evidenz wurde aufgrund des Surrogatsendpunkts und Einschluss von Kindern mit verschiedenen Dyslipidämien um 2 Stufen abgewertet.

e Die Qualität der Evidenz wurde aufgrund fehlender Genauigkeit um 2 Stufen abgewertet: 95%-KI überschreitet die klinisch relevante Schwelle in den eingeschlossenen Studien für Nutzen und Schaden.

Abkürzungen: C: Vergleichsgruppe; GRADE: Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation; I: Prüfinterventionsgruppe; KI: Konfidenzintervall; MD: Mittelwertsdifferenz; N: Anzahl der Studien; RCT: randomisierte kontrollierte Studie.

Tabelle 79: Evidenzprofil für den Vergleich Haselnüsse mit Placebo zur Veränderung des Gesamtcholesterins (mg/dL) bei Kindern und Jugendlichen mit MFD/FH (Nachbeobachtungszeitraum: 8 Wochen)

Faktoren der Qualität der Evidenz						Narrative Beschreibung	Qualität der Evidenz [a]
Studien-design; N	Studien-Limitationen	Inkonsistenz	Indirektheit	Fehlende Genauigkeit	Andere Faktoren		
Veränderung des Gesamtcholesterins (mg/dL) (Nachbeobachtungszeitraum: 8 Wochen)							
RCT, 1 (184)	schwer-wiegend [b]	nicht schwer-wiegend	sehr schwer-wiegend [c]	sehr schwer-wiegend [d]	keine	MD vom -3.10 to 0.90 mg/dL, nicht statistisch signifikant IG1: Haselnüsse mit Schale IG1 n (I;C)=22; 18; MD (95%-KI): 0.90 (-26.86 to 28.66) IG2: Haselnüsse ohne Schale IG2 n (I;C)=20; 18; MD (95%-KI): -3.10 (-35.65 to 29.45)	⨁◯◯◯ Sehr niedrig [b] [c] [d]

a Unter Qualität der Evidenz wird die studienübergreifende endpunktbezogene Qualität der Evidenz verstanden, Anwendung des GRADE Ansatzes.

b Die Qualität der Evidenz wurde aufgrund unklarer Methoden der Randomisierung und fehlender Patientenverblindung um 1 Stufe abgewertet.

c Die Qualität der Evidenz wurde aufgrund des Surrogatsendpunkts und Einschluss von Kindern mit verschiedenen Dyslipidämien um 2 Stufen abgewertet.

d Die Qualität der Evidenz wurde aufgrund fehlender Genauigkeit um 2 Stufen abgewertet: 95%-KI überschreitet die klinisch relevante Schwelle in den eingeschlossenen Studien für Nutzen und Schaden.

Abkürzungen: C: Vergleichsgruppe; GRADE: Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation; I: Prüfinterventionsgruppe; KI: Konfidenzintervall; MD: Mittelwertsdifferenz; N: Anzahl der Studien; RCT: randomisierte kontrollierte Studie.

Tabelle 80: Evidenzprofil für den Vergleich Haselnüsse mit Placebo zur Veränderung des HDL-Cholesterins (mg/dL) bei Kindern und Jugendlichen mit MFD/FH (Nachbeobachtungszeitraum: 8 Wochen)

Faktoren der Qualität der Evidenz						Narrative Beschreibung	Qualität der Evidenz [a]
Studien-design; N	Studien-Limitationen	Inkonsistenz	Indirektheit	Fehlende Genauigkeit	Andere Faktoren		
Veränderung des HDL-Cholesterins (mg/dL) (Nachbeobachtungszeitraum: 8 Wochen)							
RCT, 1 (184)	schwer-wiegend [b]	nicht schwer-wiegend	sehr schwer-wiegend [c]	sehr schwer-wiegend [d]	keine	MD vom 1.10 to 1.30 mg/dL, nicht statistisch signifikant IG1: Haselnüsse mit Schale IG1 n (I;C)=22; 18; MD (95%-KI): 1.10 (-7.54 to 9.74) IG2: Haselnüsse ohne Schale IG2 n (I;C)=20; 18; MD (95%-KI): 1.30 (-8.44 to 11.04)	⨁◯◯◯ Sehr niedrig [b] [c] [d]

a Unter Qualität der Evidenz wird die studienübergreifende endpunktbezogene Qualität der Evidenz verstanden, Anwendung des GRADE Ansatzes.

b Die Qualität der Evidenz wurde aufgrund unklarer Methoden der Randomisierung und fehlender Patientenverblindung um 1 Stufe abgewertet.

c Die Qualität der Evidenz wurde aufgrund des Surrogatsendpunkts und Einschluss von Kindern mit verschiedenen Dyslipidämien um 2 Stufen abgewertet.

d Die Qualität der Evidenz wurde aufgrund fehlender Genauigkeit um 2 Stufen abgewertet: 95%-KI überschreitet die klinisch relevante Schwelle in den eingeschlossenen Studien für Nutzen und Schaden.

Abkürzungen: C: Vergleichsgruppe; GRADE: Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation; I: Prüfinterventionsgruppe; KI: Konfidenzintervall; MD: Mittelwertsdifferenz; N: Anzahl der Studien; RCT: randomisierte kontrollierte Studie.

3.3.4.17. Bei Kindern und Jugendlichen mit MFD/FH: Vergleich Hanfsamenöl[a] mit Placebo

Tabelle 81: Evidenzprofil für den Vergleich Hanfsamenöl mit Placebo zur Veränderung des Gesamtcholesterins (mg/dL) bei Kindern und Jugendlichen mit MFD/FH (Nachbeobachtungszeitraum: 8 Wochen)

Faktoren der Qualität der Evidenz						Anzahl der Patienten & Patientinnen I; C	Mittelwert-Differenz [95 %-KI]	Qualität der Evidenz [b]
Studiendesign; N	Studien-Limitationen	Inkonsistenz	Indirektheit	Fehlende Genauigkeit	Andere Faktoren			
Veränderung des Gesamtcholesterins (mg/dL) (Nachbeobachtungszeitraum: 8Wochen)								
RCT, 1 (185)	sehr schwer-wiegend [c]	nicht schwer-wiegend	sehr schwer-wiegend [d]	nicht schwer-wiegend	keine	18; 18	MD 1.7 mg/dL höher (13.39 niedriger bis 16.79 höher)	⨁◯◯◯ Sehr niedrig [c d]

a Hanfsamenöl-Gelkapseln 3 g/Tag
b Unter Qualität der Evidenz wird die studienübergreifende endpunktbezogene Qualität der Evidenz verstanden, Anwendung des GRADE Ansatzes.
c Die Qualität der Evidenz wurde aufgrund unklarer Verzerrungspotentiale um 2 Stufen abgewertet: Methoden zur Verdeckung der Gruppenzuteilung und Methode der Randomisierung wurden in der eingeschlossenen Studie nicht beschrieben. Verblindung fehlt. Unklare Verzerrungspotential bezüglich selektiven Reportings, jedoch unwahrscheinlich.
d Die Qualität der Evidenz wurde aufgrund des Surrogatsendpunkts und Einschluss von Kindern mit verschiedenen Dyslipidämien um 2 Stufen abgewertet.

Abkürzungen: C: Vergleichsgruppe; GRADE: Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation; I: Prüfinterventionsgruppe; KI: Konfidenzintervall; MD: Mittelwertsdifferenz; N: Anzahl der Studien; RCT: randomisierte kontrollierte Studie.

Tabelle 82: Evidenzprofil für den Vergleich Hanfsamenöl mit Placebo zur Veränderung des HDL-Cholesterins (mg/dL) bei Kindern und Jugendlichen mit MFD/FH (Nachbeobachtungszeitraum: 8 Wochen)

Faktoren der Qualität der Evidenz						Anzahl der Patienten & Patientinnen I; C	Mittelwert-Differenz [95 %-KI]	Qualität der Evidenz [a]
Studiendesign; N	**Studien-Limitationen**	**Inkonsistenz**	**Indirektheit**	**Fehlende Genauigkeit**	**Andere Faktoren**			
Veränderung des HDL-Cholesterins (mg/dL) (Nachbeobachtungszeitraum: 8 Wochen)								
RCT, 1 (185)	sehr schwer-wiegend [b]	nicht schwer-wiegend	sehr schwer-wiegend [c]	schwer-wiegend [d]	keine	18; 18	MD 0.62 mg/dL höher (4.21 niedriger bis 5.45 höher)	⨁◯◯◯ Sehr niedrig [b c d]

a Unter Qualität der Evidenz wird die studienübergreifende endpunktbezogene Qualität der Evidenz verstanden, Anwendung des GRADE Ansatzes.
b Die Qualität der Evidenz wurde aufgrund unklarer Verzerrungspotentiale um 2 Stufen abgewertet: Methoden zur Verdeckung der Gruppenzuteilung und Methode der Randomisierung wurden in der eingeschlossenen Studie nicht beschrieben. Verblindung fehlt. Unklare Verzerrungspotential bezüglich selektiven Reportings, jedoch unwahrscheinlich.
c Die Qualität der Evidenz wurde aufgrund des Surrogatsendpunkts und Einschluss von Kindern mit verschiedenen Dyslipidämien um 2 Stufe abgewertet.
d Die Qualität der Evidenz wurde aufgrund sehr kleiner Stichprobe um 1 Stufe abgewertet. 95%-KI überschreitet die klinisch relevante Schwelle.

Abkürzungen: C: Vergleichsgruppe; GRADE: Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation; I: Prüfinterventionsgruppe; KI: Konfidenzintervall; MD: Mittelwertsdifferenz; N: Anzahl der Studien; RCT: randomisierte kontrollierte Studie.

Tabelle 83: Evidenzprofil für den Vergleich Hanfsamenöl mit Placebo zur Veränderung des Non-HDL-Cholesterins (mg/dL) bei Kindern und Jugendlichen mit MFD/FH (Nachbeobachtungszeitraum: 8 Wochen)

Faktoren der Qualität der Evidenz						Anzahl der Patienten & Patientinnen I; C	Mittelwert-Differenz [95 %-KI]	Qualität der Evidenz [a]
Studiendesign; N	**Studien-Limitationen**	**Inkonsistenz**	**Indirektheit**	**Fehlende Genauigkeit**	**Andere Faktoren**			
Veränderung des Non-HDL-Cholesterins (mg/dL) (Nachbeobachtungszeitraum: 8 Wochen)								
RCT, 1 (185)	sehr schwer-wiegend [b]	nicht schwer-wiegend	sehr schwer-wiegend [c]	sehr schwer-wiegend [d]	keine	18; 18	MD 9.7 mg/dL höher (24.05 niedriger bis 43.45 höher)	⨁◯◯◯ Sehr niedrig [b c d]

a Unter Qualität der Evidenz wird die studienübergreifende endpunktbezogene Qualität der Evidenz verstanden, Anwendung des GRADE Ansatzes.
b Die Qualität der Evidenz wurde aufgrund unklarer Verzerrungspotentiale um 2 Stufen abgewertet: Methoden zur Verdeckung der Gruppenzuteilung und Methode der Randomisierung wurden in der eingeschlossenen Studie nicht beschrieben. Verblindung fehlt. Unklare Verzerrungspotential bezüglich selektiven Reportings, jedoch unwahrscheinlich.
c Die Qualität der Evidenz wurde aufgrund des Surrogatsendpunkts und Einschluss von Kindern mit verschiedenen Dyslipidämien um 2 Stufen abgewertet.
d Die Qualität der Evidenz wurde aufgrund sehr kleiner Stichprobe um 2 Stufen abgewertet. 95%-KI überschreitet die klinisch relevante Schwelle für Nutzen und Schaden.

Abkürzungen: C: Vergleichsgruppe; GRADE: Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation; I: Prüfinterventionsgruppe; KI: Konfidenzintervall; MD: Mittelwertsdifferenz; N: Anzahl der Studien; RCT: randomisierte kontrollierte Studie.

Tabelle 84: Evidenzprofil für den Vergleich Hanfsamenöl mit Placebo zur Veränderung der Triglyceride (mg/dL) bei Kindern und Jugendlichen mit MFD/FH (Nachbeobachtungszeitraum: 8 Wochen)

Faktoren der Qualität der Evidenz						Anzahl der Patienten & Patientinnen I; C	Mittelwert-Differenz [95 %-KI]	Qualität der Evidenz [a]
Studiendesign; N	**Studien-Limitationen**	**Inkonsistenz**	**Indirektheit**	**Fehlende Genauigkeit**	**Andere Faktoren**			
Veränderung der Triglyceride (mg/dL) (Nachbeobachtungszeitraum: 8 Wochen)								
RCT, 1 (185)	sehr schwer-wiegend [b]	nicht schwer-wiegend	sehr schwer-wiegend [c]	schwer-wiegend [d]	keine	18; 18	MD 22.3 mg/dL höher (2.33 niedriger bis 46.93 höher)	⨁◯◯◯ Sehr niedrig [b c d]

a Unter Qualität der Evidenz wird die studienübergreifende endpunktbezogene Qualität der Evidenz verstanden, Anwendung des GRADE Ansatzes.
b Die Qualität der Evidenz wurde aufgrund unklarer Verzerrungspotentiale um 2 Stufen abgewertet: Methoden zur Verdeckung der Gruppenzuteilung und Methode der Randomisierung wurden in der eingeschlossenen Studie nicht beschrieben. Verblindung fehlt. Unklare Verzerrungspotential bezüglich selektiven Reportings, jedoch unwahrscheinlich.
c Die Qualität der Evidenz wurde aufgrund des Surrogatsendpunkts und Einschluss von Kindern mit verschiedenen Dyslipidämien um 2 Stufen abgewertet.
d Die Qualität der Evidenz wurde aufgrund sehr kleiner Stichprobe um 1 Stufe abgewertet. 95%-KI überschreitet die klinisch relevante Schwelle.

Abkürzungen: C: Vergleichsgruppe; GRADE: Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation; I: Prüfinterventionsgruppe; KI: Konfidenzintervall; MD: Mittelwertsdifferenz; N: Anzahl der Studien; RCT: randomisierte kontrollierte Studie.

3.3.4.18. Bei Kindern und Jugendlichen mit MFD/FH: Vergleich Probiotika[a] mit Placebo

Tabelle 85: Evidenzprofil für den Vergleich Probiotika[a] mit Placebo zur Veränderung des LDL-Cholesterins (mg/dL) bei Kindern und Jugendlichen mit MFD/FH (Nachbeobachtungszeitraum: 12 Wochen)

Faktoren der Qualität der Evidenz						Anzahl der Patienten & Patientinnen I; C	Mittelwert-Differenz [95 %-KI]	Qualität der Evidenz [b]
Studiendesign; N	**Studien-Limitationen**	**Inkonsistenz**	**Indirektheit**	**Fehlende Genauigkeit**	**Andere Faktoren**			
Veränderung des LDL-Cholesterins (mg/dL) (Nachbeobachtungszeitraum: 12 Wochen)								
RCT, 1 (186)	schwer-wiegend [c]	nicht schwer-wiegend	sehr schwer-wiegend [d]	schwer-wiegend [e]	keine	38; 38	MD 3.8 mg/dL niedriger (14.9 niedriger bis 7.3 höher)	⨁◯◯◯ Sehr niedrig [c d e]

a Probiotika enthielt B. animalis subspecies lactis MB 2409 (DSM 23733), B. bifidum MB 109 (DSM 23731), und B. longum subspecies longum BL04 (DSM 23233) in lyophilisierter Form. Eine Dose enthielt $1x10^9$ CFU (Guardamagna 2014).

b Unter Qualität der Evidenz wird die studienübergreifende endpunktbezogene Qualität der Evidenz verstanden, Anwendung des GRADE Ansatzes.

c Die Qualität der Evidenz wurde aufgrund unklarer Verzerrungspotentiale um 1 Stufe abgewertet: Methoden zur Verdeckung der Gruppenzuteilung und Methode der Randomisierung wurden in der eingeschlossenen Studie nicht beschrieben. Unklare Verzerrungspotential bezüglich selektiven Reportings, jedoch unwahrscheinlich.

d Die Qualität der Evidenz wurde um 2 Stufen abgewertet, auf folgenden Gründen: Surrogatsendpunkts, Einschluss von Kindern mit einer unbestimmten Diagnose von Hypercholesterinämie, Eigenschaft einer Intervention mit Probiotika.

e Die Qualität der Evidenz wurde um 1 Stufe abgewertet, da 95%-KI die klinisch relevante Schwelle überschreitet.

Abkürzungen: C: Vergleichsgruppe; GRADE: Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation; I: Prüfinterventionsgruppe; KI: Konfidenzintervall; MD: Mittelwertsdifferenz; N: Anzahl der Studien; RCT: randomisierte kontrollierte Studie.

Tabelle 86: Evidenzprofil für den Vergleich Probiotika[a] mit Placebo zur Veränderung des Gesamtcholesterins (mg/dL) bei Kindern und Jugendlichen mit MFD/FH (Nachbeobachtungszeitraum: 12 Wochen)

Faktoren der Qualität der Evidenz						Anzahl der Patienten & Patientinnen I; C	Mittelwert-Differenz [95 %-KI]	Qualität der Evidenz [b]
Studiendesign; N	**Studien-Limitationen**	**Inkonsistenz**	**Indirektheit**	**Fehlende Genauigkeit**	**Andere Faktoren**			
Veränderung des Gesamtcholesterins (mg/dL) (Nachbeobachtungszeitraum: 12 Wochen)								
RCT, 1 (186)	schwer-wiegend [c]	nicht schwer-wiegend	sehr schwer-wiegend [d]	nicht schwer-wiegend	keine	38; 38	MD 3.4 mg/dL niedriger (15.1 niedriger bis 8.3 höher)	⨁◯◯◯ Sehr niedrig [c d]

a Probiotika enthielt B. animalis subspecies lactis MB 2409 (DSM 23733), B. bifidum MB 109 (DSM 23731), und B. longum subspecies longum BL04 (DSM 23233) in lyophilisierter Form. Eine Dose enthielt $1x10^9$ CFU (Guardamagna 2014).

b Unter Qualität der Evidenz wird die studienübergreifende endpunktbezogene Qualität der Evidenz verstanden, Anwendung des GRADE Ansatzes.

c Die Qualität der Evidenz wurde aufgrund unklarer Verzerrungspotentiale um 1 Stufe abgewertet: Methoden zur Verdeckung der Gruppenzuteilung und Methode der Randomisierung wurden in der eingeschlossenen Studie nicht beschrieben. Unklare Verzerrungspotential bezüglich selektiven Reportings, jedoch unwahrscheinlich.

d Die Qualität der Evidenz wurde um 2 Stufen abgewertet, auf folgenden Gründen: Surrogatsendpunkts, Einschluss von Kindern mit einer unbestimmten Diagnose von Hypercholesterinämie, Eigenschaft einer Intervention mit Probiotika.

Abkürzungen: C: Vergleichsgruppe; GRADE: Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation; I: Prüfinterventionsgruppe; KI: Konfidenzintervall; MD: Mittelwertsdifferenz; N: Anzahl der Studien; RCT: randomisierte kontrollierte Studie.

Tabelle 87: Evidenzprofil für den Vergleich Probiotika[a] mit Placebo zur Veränderung des HDL-Cholesterins (mg/dL) bei Kindern und Jugendlichen mit MFD/FH (Nachbeobachtungszeitraum: 12 Wochen)

Faktoren der Qualität der Evidenz						Anzahl der Patienten & Patientinnen I; C	Mittelwert-Differenz [95 %-KI]	Qualität der Evidenz [b]
Studiendesign; N	**Studien-Limitationen**	**Inkonsistenz**	**Indirektheit**	**Fehlende Genauigkeit**	**Andere Faktoren**			
Veränderung des HDL-Cholesterins (mg/dL) (Nachbeobachtungszeitraum: 12 Wochen)								
RCT, 1 (186)	schwer-wiegend [c]	nicht schwer-wiegend	sehr schwer-wiegend [d]	schwer-wiegend [e]	keine	38; 38	MD 1.7 mg/dL höher (4.32 niedriger bis 7.72 höher)	⨁◯◯◯ Sehr niedrig [c d e]

a Probiotika enthielt B. animalis subspecies lactis MB 2409 (DSM 23733), B. bifidum MB 109 (DSM 23731), und B. longum subspecies longum BL04 (DSM 23233) in lyophilisierter Form. Eine Dose enthielt $1x10^9$ CFU (Guardamagna 2014).

b Unter Qualität der Evidenz wird die studienübergreifende endpunktbezogene Qualität der Evidenz verstanden, Anwendung des GRADE Ansatzes.

c Die Qualität der Evidenz wurde aufgrund unklarer Verzerrungspotentiale um 1 Stufe abgewertet: Methoden zur Verdeckung der Gruppenzuteilung und Methode der Randomisierung wurden in der eingeschlossenen Studie nicht beschrieben. Unklare Verzerrungspotential bezüglich selektiven Reportings, jedoch unwahrscheinlich.

d Die Qualität der Evidenz wurde um 2 Stufen abgewertet, auf folgenden Gründen: Surrogatsendpunkts, Einschluss von Kindern mit einer unbestimmten Diagnose von Hypercholesterinämie, Eigenschaft einer Intervention mit Probiotika.

e Die Qualität der Evidenz wurde aufgrund sehr kleiner Stichprobe um 1 Stufe abgewertet. 95%-KI überschreitet die klinisch relevante Schwelle.

Abkürzungen: C: Vergleichsgruppe; GRADE: Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation; I: Prüfinterventionsgruppe; KI: Konfidenzintervall; MD: Mittelwertsdifferenz; N: Anzahl der Studien; RCT: randomisierte kontrollierte Studie.

Tabelle 88: Evidenzprofil für den Vergleich Probiotika[a] mit Placebo zur Veränderung der Triglyceride (mg/dL) bei Kindern und Jugendlichen mit MFD/FH (Nachbeobachtungszeitraum: 12 Wochen)

Faktoren der Qualität der Evidenz						Anzahl der Patienten & Patientinnen I; C	Mittelwert-Differenz [95 %-KI]	Qualität der Evidenz [b]
Studiendesign; N	**Studien-Limitationen**	**Inkonsistenz**	**Indirektheit**	**Fehlende Genauigkeit**	**Andere Faktoren**			
Veränderung der Triglyceride (mg/dL) (Nachbeobachtungszeitraum: 12 Wochen)								
RCT, 1 (186)	schwer-wiegend [c]	nicht schwer-wiegend	sehr schwer-wiegend [d]	sehr schwer-wiegend [e]	keine	38; 38	MD 1.9 mg/dL niedriger (26.45 niedriger bis 22.65 höher)	⨁◯◯◯ Sehr niedrig [c d e]

a Probiotika enthielt B. animalis subspecies lactis MB 2409 (DSM 23733), B. bifidum MB 109 (DSM 23731), und B. longum subspecies longum BL04 (DSM 23233) in lyophilisierter Form. Eine Dose enthielt $1x10^9$ CFU (Guardamagna 2014).

b Unter Qualität der Evidenz wird die studienübergreifende endpunktbezogene Qualität der Evidenz verstanden, Anwendung des GRADE Ansatzes.

c Die Qualität der Evidenz wurde aufgrund unklarer Verzerrungspotentiale um 1 Stufe abgewertet: Methoden zur Verdeckung der Gruppenzuteilung und Methode der Randomisierung wurden in der eingeschlossenen Studie nicht beschrieben. Unklare Verzerrungspotential bezüglich selektiven Reportings, jedoch unwahrscheinlich.

d Die Qualität der Evidenz wurde um 2 Stufen abgewertet, auf folgenden Gründen: Surrogatsendpunkts, Einschluss von Kindern mit einer unbestimmten Diagnose von Hypercholesterinämie, Eigenschaft einer Intervention mit Probiotika.

e Die Qualität der Evidenz wurde aufgrund sehr kleiner Stichprobe um 2 Stufen abgewertet. 95%-KI überschreitet die klinisch relevante Schwelle für Nutzen und Schaden.

Abkürzungen: C: Vergleichsgruppe; GRADE: Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation; I: Prüfinterventionsgruppe; KI: Konfidenzintervall; MD: Mittelwertsdifferenz; N: Anzahl der Studien; RCT: randomisierte kontrollierte Studie.

Tabelle 89: Evidenzprofil für den Vergleich Probiotika[a] mit Placebo hinsichtlich aller Nebenwirkungen einschließlich gemeldeter unerwünschter Ereignisse und Schäden bei Kindern und Jugendlichen mit MFD/FH (Nachbeobachtungszeitraum: 12 Wochen)

Faktoren der Qualität der Evidenz						Narrative Beschreibung	Qualität der Evidenz [b]
Studiendesign; N	**Studien-Limitationen**	**Inkonsistenz**	**Indirektheit**	**Fehlende Genauigkeit**	**Andere Faktoren**		
Veränderung der Triglyceride (mg/dL) (Nachbeobachtungszeitraum: 12 Wochen)							
RCT, 1 (186)	schwer-wiegend [c]	nicht schwer-wiegend	sehr schwer-wiegend [d]	sehr schwer-wiegend [e]	keine	Einige Patienten berichteten über Bauchschmerzen (2/37 in IG und 1/36 in CG)	⊕◯◯◯ Sehr niedrig [c d e]

a Probiotika enthielt B. animalis subspecies lactis MB 2409 (DSM 23733), B. bifidum MB 109 (DSM 23731), und B. longum subspecies longum BL04 (DSM 23233) in lyophilisierter Form. Eine Dose enthielt $1x10^9$ CFU (Guardamagna 2014).

b Unter Qualität der Evidenz wird die studienübergreifende endpunktbezogene Qualität der Evidenz verstanden, Anwendung des GRADE Ansatzes.

c Die Qualität der Evidenz wurde aufgrund unklarer Verzerrungspotentiale um 1 Stufe abgewertet: Methoden zur Verdeckung der Gruppenzuteilung und Methode der Randomisierung wurden in der eingeschlossenen Studie nicht beschrieben. Unklare Verzerrungspotential bezüglich selektiven Reportings, jedoch unwahrscheinlich.

d Die Qualität der Evidenz wurde wegen Einschluss von Kindern mit einer unbestimmten Diagnose von Hypercholesterinämie und aufgrund der Eigenschaft einer Intervention mit Probiotika um 2 Stufen abgewertet.

e Die Qualität der Evidenz wurde aufgrund sehr kleiner Stichprobe um 2 Stufen abgewertet.

Abkürzungen: C: Vergleichsgruppe; GRADE: Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation; I: Prüfinterventionsgruppe; KI: Konfidenzintervall; MD: Mittelwertsdifferenz; N: Anzahl der Studien; RCT: randomisierte kontrollierte Studie.

3.4. Ergebnisse der Literaturüberwachung bis zum 31.01.2025

Die Literaturüberwachung erfolgte bis zum 31.01.2025. Eine SÜ von Llewellyn et al (187) wurde identifiziert, die alle Einschlusskriterien erfüllte und keine Ausschlusskriterien aufwies. Diese SÜ umfasste 13 RCTs bei Kindern und Jugendlichen mit heterozygoter FH, die zwischen 1996 und 2015 publiziert wurden. Die RCTs mit hoher Qualität dieser SÜ wurden bereits in unsere Überprüfung aufgenommen und bewertet. Aufgrund der Überschneidung mit den bereits in die Überprüfung einbezogenen Studien wurde die SÜ von Llewellyn et al jedoch nicht als separate Quelle ausgewählt und bewertet, sondern nachfolgend narrativ zusammengefasst.

In der SÜ von Llewellyn (187) et al wurden die Studien in vier Kategorien unterteilt: (1) Statine versus Placebo (9 Studien), (2) Vergleiche unterschiedlicher Dosierungen von Statine, (3) Ezetimib-Monotherapie (1 Studie) sowie (4) Kombinationstherapie, bei der Ezetimib (10 mg) in Kombination mit Simvastatin mit Placebo und Simvastatin allein verglichen wurde. Evaluierte Statine waren Lovastatin (3 Studien), Pitavastatin (2 Studien), Pravastatin (2 Studien), Simvastatin (2 Studien), Atorvastatin (1 Studie) und Rosuvastatin (1 Studie). Die Studienteilnehmenden (N=1649) waren mit mittlerem Alter vom 8,3 bis 15 Jahren, Nachbeobachtungsdauer von 6 Wochen bis 2 Jahren, mit LDL-Cholesterin beim Baseline zwischen 5,4 mmol/L (209 mg/dL) und 6,8 mmol/L (262 mg/dL) (187). Metaanalyse zeigte, dass Statine im Vergleich zu Placebo das LDL-C um 33,61 % (95 % KI: 27,58–39,63; I^2=83 %) reduzierte (187), Gesamtcholesterin um 26,63 % (95 % KI: 21,48–31,78; I^2=90 %) (187). Ezetimib als Monotherapie führte zu einer LDL-C-Reduktion von 28,95 % (95 % KI: −32,10 bis −25,80), während die zusätzliche Gabe zu Simvastatin eine weitere Reduktion um 15,85 % (95 % KI: −19,79 bis −11,91) erreichte (187). Es bestand kein signifikanter Unterschied in der Inzidenz unerwünschter Ereignisse zwischen Statinen und Placebo festgestellt wurde (RR=1,00; 95 % KI: 0,87–1,16; I^2= 0 %; 5 Studien). Therapie mit Statinen, Ezetimib und ihre Kombination sind effektiv bei Kindern mit heterozygoter FH, wobei das Ausmaß der LDL-C-Reduktion in Abhängigkeit von Dosierung und Kombination variiert.

4. Update der bereits identifizierten SÜ von Guirguis-Blake 2023

4. 1. Methodik

Das Update der SÜ von Guirguis-Blake (2023) (5) erfolgte durch die Aktualisierung der ursprünglichen Suchstrategie in MEDLINE (Ovid) und im Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL) im Zeitraum vom 17.05.2023 bis 31.01.2025 (**Anhang Q**), wobei die ursprünglichen Einschluss- und Ausschlusskriterien übernommen und überprüft wurden, um relevante Berichte zu identifizieren. Die Studienselektion durch Screening von Titeln, Abstracts und Volltexten sowie die Datenextraktion erfolgten durch das wissenschaftliche Team. Das Verzerrungspotenzial der relevanten Studien und die Qualität der Evidenz der patientenrelevanten Endpunkte wurden durch einen Reviewer anhand des GRADE-Ansatzes bewertet, wobei der zweite Reviewer in fachlichen und methodischen Belangen unterstützte.

Die Literaturselektion erfolgte mit Hilfe der Clinical Guidelines Service (CGS) Plattform (https://www.guideline-service.de/).

4.2. Ergebnisse

Die Literaturrecherche für den Zeitraum vom 17.05.2023 bis 31.01.2025 ergab insgesamt 1242 Treffer ohne Duplikate. Basierend auf dem Screening von Titeln und Abstracts wurden 22 Berichte als potenziell relevant identifiziert. Nach Durchsicht der Volltexte wurden 4 Berichte von 2 Studien in dieser Überprüfung eingeschlossen, während 18 Berichte ausgeschlossen wurden, da sie die definierten Einschlusskriterien nicht erfüllten (**Tabelle 90**). Die in die Überprüfung eingeschlossenen Referenzen finden Sie in **Anhang R**.

Tabelle 90: Übersicht der ausgeschlossenen Publikationen

Ausschlussgründen	Referenzen
Irrelevante Population (n=1)	**(**188-190**)**
Irrelevante Studientypen (n=12)	**(**188**,** 191-202**)**
Irrelevante/gemischte Erkrankung untersucht (n=2)	**(**189**,** 203**)**
Irrelevante oder keine Intervention (n=5)	**(**192**,** 195**,** 198-200**)**

Eine neue RCT zur Überprüfung der Wirksamkeit und Sicherheit von Alirocumab (2024) wurde identifiziert (167). Die Charakteristika der RCT sind in dem **Anhang K** dokumentiert. Das Verzerrungsrisiko der RCT wurde als „niedrig“ bewertet (**Anhang O**). Die relevanten Endpunkte wurden in dem Abschnitt 3.3.4.5. (**Tabelle 32- Tabelle 35**) zusammen mit den Ergebnissen der RCT zur Überprüfung der Wirksamkeit und Sicherheit von Evolocumab integriert und anhand des GRADE-Ansatzes bewertet.

Die drei weiteren in die Überprüfung aufgenommenen Berichte (204-206) umfassen Nachbeobachtungsstudien zu den bereits bewerteten RCTs zur Wirksamkeit und Sicherheit von Evolocumab (204, 205) und Pravastatin (206). Da in der Nachbeobachtungsstudie die Vergleichsgruppe die Interventionsmedikamente im Open-Label-Arm erhielt (204-206), war ein adäquater Vergleich nicht möglich. Aus diesen Gründen wurde die Nachbeobachtungsstudie nachfolgend narrativ zusammengefasst, um die Evidenzlage der Leitlinienempfehlung zu unterstützen.

de Boer et al. (206) berichteten über den Zusammenhang von cIMT und Lp(a) in einer 20-jährigen Nachbeobachtungsstudie von 214 Kindern mit heterozygoter FH, die zwischen 1997 und 1999 in Amsterdam in einer RCT mit Pravastatin (79) eingeschlossen wurden. Zu Studienbeginn lag der Median von Lp(a) bei 18,5 nmol/L (IQR: 8,7–35,5) und die mittlere cIMT bei 0,4465 mm (SD 0,0496) (206). Die Prävalenz von Lp(a) ≥120 nmol/L stieg über den 20-Jahre-Zeitraum von 2 % (n=3) auf 13 % (n= 24) an. Erhöhte Lp(a)-Werte waren signifikant mit einer Progression der cIMT assoziiert (adjustiertes β=0,0073 mm pro 50 nmol/L Anstieg, p=0,017) (206). In der adjustierten Analyse nahm die cIMT bei Patienten mit hohen Lp(a)-Werten (≥120 nmol/L) um 0,0029 mm pro Jahr (95 % KI: 0,0007–0,0052; p=0,012) stärker zu als bei Patienten mit niedrigen Lp(a)-Werten (<120 nmol/L) (206). Zusammenfassend schlossen de Boer et al., dass Lp(a) ein unabhängiger Risikofaktor für frühe atherosklerotische Veränderungen bei jungen Patienten mit FH darstellt.

In der HAUSER-RCT wurden Kinder mit heterozygoter FH (10–17 Jahre, LDL-C>130 mg/dL trotz Statintherapie) über 24 Wochen randomisiert, Evolocumab (420 mg/Monat) oder Placebo verabreicht (79), in einer 80-wöchigen Open-Label-Phase nachbeobachtet, in der alle Patienten Evolocumab plus Statine erhielten (205). Während des RCT stieg im Placebo-Arm (N=37) die mittlere cIMT um 0,006 mm (SD=0,05) an, während im Evolocumab-Arm (N=76) ein Rückgang um 0,003 mm (SD=0,05) beobachtet wurde (205). In der Open-Label-Phase nahm der cIMT-Gesamtscore im Placebo-zu-Evolocumab-Arm (N=34) signifikant um 0,019 mm (SD=0,04; p=0,007) ab, während im Evolocumab-Arm (N=59) ein Rückgang um 0,012 mm (SD=0,05; p=0,067) festgestellt wurde (205). Bei allen Evolocumab-behandelten Patienten (N=94) verringerte sich die cIMT vom Beginn der Open-Label-Phase bis Woche 80 signifikant um 0,011 mm (SD=0,05; p=0,034) (205).

Santos et al (204) untersuchte in derselben Open-Label-Phase der HAUSER-RCT (79) die kognitive Funktion von Kindern und Jugendlichen mit FH mittels Tests zur psychomotorischen Funktion, Aufmerksamkeit, visuellem Lernen und exekutiven Funktionen zu Studienbeginn sowie in Woche 24 und Woche 80, wobei keine signifikante Abnahme der kognitiven Leistung und vergleichbare Ergebnisse zwischen Patienten, die zuvor Placebo oder Evolocumab erhielten, festgestellt wurden (204). Zusammenfassend belegen die Ergebnisse der 80-wöchigen Open-Label-Phase, dass die Kombination aus Evolocumab und Statintherapie über 104 Wochen bei Kindern mit FH zu einer signifikanten Reduktion der cIMT führt, und keiner Beeinträchtigung der kognitiven Leistungsfähigkeit.

5. Kontextfragen

Ergänzend zu den systematisch untersuchten Hauptfragestellungen (PICO-Fragen) haben wir kontextbezogene Fragen (Kontextfragen) einbezogen, um eine umfassende Interpretation der Evidenz zu ermöglichen. Kontextfragen gehen von Überlegungen hervor, die sich aus der verfügbaren Literatur der klinischen Studien möglicherweise nicht ohne Weiteres beantworten lassen.

Kontextfragen wurden nicht systematisch überprüft. Die Evidenz zu den Kontextfragen wurde anhand einer durchgeführten Literaturrecherche in MEDLINE (Ovid), gezielter Zusatzrecherchen sowie der Sichtung von Referenzlisten relevanter Artikel ermittelt. Ein Best-Evidence-Ansatz wurde genutzt, um robuste und praxisrelevante Evidenz zu identifizieren.

Die Literaturselektion durch Sichtung von Titeln und Abstrakte erfolgte durch einen Reviewer, während die Volltextsichtung von zwei Reviewer unabhängig voneinander durchgeführt wurde. Für Datenextraktion und Evidenzzusammenfassung wurde von einem Reviewer durchgeführt und in fachlichen und methodischen Belangen durch einen zweiten Reviewer unterstützt.

5.1. Kontextfrage 1 - Welche Assoziation besteht zwischen Serumlipidkonzentrationen oder Surrogatmarker für Atherosklerose im Kindesalter und gesundheitlichen Auswirkungen im Erwachsenenalter?

5.1.1. Methodik

Die Literaturrecherche wurde in MEDLINE (Ovid) nach relevanter Evidenz für Assoziation besteht zwischen Serumlipide oder Atherosklerose-Marker im Kindesalter und den gesundheitlichen Folgen im Erwachsenenalter vorgenommen. Die erste Recherche wurde am 18.10.2024 durchgeführt, gefolgt von einer laufenden Literaturüberwachung bis zur finalen Aktualisierung am 01.02.2025. In der Suchstrategie kamen unter anderem die Begriffe „Hyperlipidämie“, „abnormale Lipidwerte“, „Atherosklerose-Marker“, „Kinder und Jugendliche“, „Assoziation“ oder „Zusammenhang“, „Kardiovaskuläre Erkrankungen“, und „Erwachsenen“. Dabei wurden sowohl entsprechende Schlagwörter in MEDLINE (Ovid) als auch relevante Freitextbegriffe für die Forschungsfrage berücksichtigt. Eingeschlossen wurden ausschließlich systematische Übersichtsarbeiten und/oder Meta-analyse in deutscher oder englischer Sprache. Es gab keine zeitlichen oder geografischen Einschränkungen. Die vollständige Suchstrategie ist in **Anhang T** dargestellt.

5.1.2. Ergebnisse

Von den 316 identifizierten Treffer wurden 6 SÜ eingeschlossen (5, 199, 207-210), die vom 2021 bis 2024 veröffentlicht wurden. Hierunter findet sich eine Übersichtsarbeit der US Preventive Services Task Force (USPSTF) zur Leitlinienentwicklung (2023) (5), eine weitere SÜ

(207), zwei SÜ mit gepoolter Metaanalyse zum Tracking von Lipidparametern vom Kindesalter ins Erwachsenenalter (198, 199) sowie zwei Metaanalysen zu Daten großer Kohorten (209, 210), welche den Zusammenhang zwischen erhöhten Serumlipids im frühen Erwachsenenalter und dem Risiko kardiovaskulärer Ereignisse im späteren Alter untersuchten.

Guirguis-Blake et al. (5) untersuchten direkte Evidenz und zeigten, dass erhöhte Lipidwerte im Kindes- und frühen Erwachsenenalter mit einem höheren Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse im späteren Leben assoziiert sind (5). Im Rahmen des i3C-Konsortiums (n=38 589) über einen 35-jährigen Nachbeobachtungszeitraum wurde ein Hazard Ratio (HR) von 1,30 (95% KI: 1,14–1,47) pro Z-Score-Anstieg des Gesamtcholesterins in der Kindheit aufs Auftreten eines tödlichen kardiovaskulären Ereignisses berichtet (211). Eine Meta-Analyse von sechs Kohortenstudien in Vereinigten Staaten belegte, dass ein LDL- Cholesterin >2,59 mmol/L (> 100 mg/dL) im jungen Erwachsenenalter (18–39 Jahre), unabhängig von den Risikofaktoren im späteren Erwachsenenalter, mit einem um 64% erhöhten Risiko für koronare Herzkrankheit (KHK) im Vergleich zu LDL-Cholesterin <2,59 mmol/L (< 100 mg/dL) assoziiert war (210). Eine mendelian-randomisierte Studie mit 9 Single-Nukleotid-Varianten (SNPs) im LDL-C-Gen zeigte, dass lebenslang niedrigere LDL-C-Werte mit einer deutlich geringeren Inzidenz koronarer Herzkrankheiten im Erwachsenenalter assoziiert sind (212). Zusätzlich berichtete Pool et al. in einer SÜ signifikante Zusammenhänge zwischen hohen Triglyzeridwerten (>1,24 mmol/L [> 110 mg/dL]) im Kindesalter und kardiovaskulären Ereignissen im Erwachsenenalter, mit HR zwischen 5,4 und 6,1 (213).

Zudem untersuchten Guirguis-Blake et al einen möglichen Zusammenhang zwischen erhöhten Lipidwerten im Kindesalter und einer erhöhten Karotis-Intima-Media-Dicke (cIMT), welche im Erwachsenenalter wiederum mit dem Risiko kardiovaskulärer Ereignisse assoziiert ist (indirekte Evidenz) (5). Eine gepoolte Metaanalyse von 4 Kohorten (N = 4582) zeigte, dass ein LDL-C ≥ 3,36 mmol/L (≥ 130 mg/dL) im Kindes- oder Jugendalter (3–19 Jahre) mit einer 26 %-Zunahme des Risikos für ein cIMT im ≥ 90. Perzentil assoziiert war (RR=1,26; 95 % KI: 1,04–1,51), wobei dieses Risiko bei Normalisierung der LDL-C-Werte im Erwachsenenalter auf ein nicht-signifikantes Niveau abgeschwächt war (RR=1,16; 95 % KI: 0,96–1,40) (214). Die PROG-IMT-IPD-Metaanalyse von 16 Erwachsenenkohorten (N=36 984, mittlere Nachbeobachtungszeit = 7 Jahre) ergab, dass die mittlere cIMT signifikant mit dem kardiovaskulären Risiko assoziiert war (HR=1,16; 95 % KI: 1,10–1,22), während die jährliche cIMT-Progression keinen signifikanten Zusammenhang mit dem kardiovaskulären Risiko aufwies (HR=0,98; 95 % KI: 0,95–1,01) (215). Eine SÜ von Pool et al. zeigte, dass höhere LDL-C- und Gesamtcholesterinwerte im Kindesalter konsistent mit einer dickeren cIMT im Erwachsenenalter assoziiert sind, während die Befunde für HDL-Cholesterin uneinheitlich waren; des Weiteren wurde kein signifikanter Zusammenhang zwischen kindlichen Triglyzeridwerten und cIMT festgestellt wurde (213). In einer kleinen Studie, in der 214 Kinder im Alter von 8 bis 18 Jahren zwischen 1997 und 1999 zu Statintherapie oder Placebo randomisiert wurden, ergab eine 20-jährige Nachbeobachtung, dass sich die cIMT-Werte bei

Statin behandelten FH-Kindern und ihren nicht von einer Dyslipidämie betroffenen Geschwistern annäherten (75). Insgesamt belegt belastbare Evidenz in Guirguis-Blake et al., dass höhere Lipidwerte im Kindes- und Jugendalter mit einer erhöhten cIMT im Erwachsenenalter assoziiert sind. cIMT-Messungen bei Erwachsenen sind mit dem Auftreten kardiovaskulärer Ereignisse korreliert, jedoch ist die Evidenz für den prognostischen Wert der jährlichen cIMT-Veränderung aufgrund methodischer Heterogenität weniger robust.

Eine SÜ von Masson et al (207) analysierte 5 prospektive Kohortenstudien (N=43 540), die den Zusammenhang zwischen Serumlipidwerten im Kindesalter und dem Auftreten kardiovaskulärer Ereignisse im Erwachsenenalter untersuchten (211, 216-219). Dabei wurden 4 der 5 Studien anhand des ROBINS-1-Tools mit moderatem (211, 217-219) und eine mit hohen Verzerrungspotenzial (216) bewertet. Insgesamt zeigten 4 von 5 Studien einen signifikanten Zusammenhang zwischen hohen Triglyzeriden (> 95. Perzentil der untersuchten Kohorte oder >1,24 mmol/L [> 110mg/dL]) im Kindesalter und späterem Auftreten kardiovaskulärer Erkrankungen (CVD) im Erwachsenenalter (211, 216-218). In der größten Studie (N = 38 589, mittleres Alter beim Besuch im Kindesalter: 11,8 ± 3,1 Jahre) mit einer durchschnittlichen Nachbeobachtungszeit von 35 Jahren wurde bei Kindern und Jugendlichen mit hohen Triglyzeridwerten (> 1,13 mmol/L [> 100 mg/dL] Kindern im Alter von 3–11 Jahren und > 1,47 mmol/L [> 130mg/dL] bei Jugendlichen im Alter von 12–19 Jahren) ein HR von 2,75 (95% KI: 1,71–4,42) für das Auftreten eines tödlichen kardiovaskulären Ereignisses beobachtet (211). Darüber hinaus war ein Gesamtcholesterin > 5,17 mmol/L [> 200 mg/dL] im Kindesalter mit einer HR von 2,20 (95%KI: 1,44–3,37) für tödliche kardiovaskuläre Ereignisse assoziiert (211). Masson et al berichtete, dass in einer der eingeschlossenen Studien mit großer Studienpopulation erhöhte LDL-Cholesterin-Werte bei jungen Personen im Alter von 9-24 Jahren in einer multivariaten Analyse signifikant mit dem Auftreten kardiovaskulärer Ereignisse im Erwachsenenalter (Median: 47 Jahre) assoziiert waren (219), während dieser signifikante Zusammenhang in zwei anderen Beobachtungsstudien nicht bestätigt wurde (217, 218). HDL-Cholesterin zeigte in der einzigen verfügbaren Studie keinen relevanten Zusammenhang (217). In einem multivariablen Modell unter Berücksichtigung anderer Risikofaktoren wie LDL-Cholesterin, Body-Mass-Index und Rauchen wiesen Personen mit einem erhöhten Lipoprotein(a) (> 0,78 nmol/L [>30mg/dL]) ein etwa zweifach höheres Risiko für atherosklerotische kardiovaskuläre Erkrankungen im Erwachsenenalter auf als nicht exponierte, HR=1,77 (95%-KI: 1,17–2,37) (219).

In einer Metaanalyse von Stanesby et al (n=11 020) aus 19 Kohortenstudien wurde das Tracking von Lipidwerten im Zeitverlauf untersucht (208). Dabei wurde das Verzerrungspotenzial als moderat bewertet, hauptsächlich aufgrund unzureichender Reporting sowie fehlenden Messungen zu Baseline und Follow-up. Für das Gesamtcholesterin zeigten sich Korrelationen (r) zwischen 0,51 und 0,65, für LDL-Cholesterin zwischen 0,55 und 0,65. Für HDL-Cholesterin lagen die Korrelationen zwischen 0,46 und 0,57, während für Triglyzeride eine insgesamt schwächere Korrelation, aber dennoch relevante Korrelation 0,32–

0,40 festgestellt wurde (208). Ergänzend dazu wurde in einer SÜ derselben Arbeitsgruppe das Tracking von Apolipoprotein B (apoB) vom Kindes- bzw. Jugendalter (< 19 Jahre) ins Erwachsenenalter untersucht (199). Dabei wurden 10 Studien aus 8 Kohorten (N=4677) eingeschlossen, wobei das Verzerrungspotenzial der eingeschlossenen Studien im Durchschnitt als moderat bewertet wurde, hauptsächlich bedingt durch Attrition und unzureichendes Reporting. Die gepoolte Korrelation für apoB betrug r=0,63 (95 %-KI: 0,53–0,71). In 5 Kohorten ergaben parallele Trackingdaten vergleichbare Korrelationen für apoB (r=0,59 [95 %-KI: 0,55–0,63]) und LDL-Cholesterin (r=0,58; 95 %-KI: 0,47–0,68) (199). Zusammenfassend weisen die Evidenzen von Stanesby et al. darauf hin, dass Kinder mit erhöhten LDL- oder Gesamtcholesterinwerten tendenziell auch im Erwachsenenalter erhöhte Lipidwerte aufweisen. Obwohl die Tracking-Daten eine positive Korrelation der apoB-Werte im Kinder- und Jugendalter zu den Werten im späteren Lebensalter belegen, betonten die Autoren die begrenzte Relevanz der apoB-Messung im Kindesalter.

In einer gepoolten Analyse von Daten aus 4 Kohortenstudien (Atherosclerosis Risk in Communities Study, Coronary Artery Risk Development in Young Adults Study, Framingham Heart Study Offspring Cohort, and Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis) (N=18 288) mit bis zu 16 Jahren Nachbeobachtung untersuchten Zhang et al (209) die kumulative LDL-Cholesterin-Belastung anhand der LDL-C-Werte zwischen dem 18. und 60. Lebensjahr und belegte, dass sowohl erhöhte kumulative LDL-Cholesterin als auch ein höherer zeitgewichteter LDL-C-Durchschnitt mit einem signifikant gesteigerten Risiko für koronare Herzkrankheit assoziiert waren, und zwar unabhängig vom aktuellen LDL-C-Wert im mittleren Alter (209). Ein Zusammenhang zwischen LDL-Cholesterin und ischämischem Schlaganfall oder Herzinsuffizienz wurde in dieser Analyse hingegen nicht nachgewiesen. In einer früheren Untersuchung derselben Arbeitsgruppe (210) zeigte sich in einer gepoolten Analyse von Daten aus 6 Kohortenstudien (N=36 030) mit bis zu 17 Jahren Nachbeobachtung, dass bereits ein LDL-Cholesterin ≥ 2,6 mmol/L (≥ 100 mg/dL) im jungen Erwachsenenalter (18–39 Jahre) das spätere Risiko für koronare Herzkrankheit signifikant erhöhte, selbst unter Berücksichtigung von weiteren Risikofaktoren, die im mittleren oder höheren Lebensalter auftraten. Gegenüber Personen mit LDL-Cholesterin < 2,6 mmol/L (< 100 mg/dL) ergab sich eine relative Risikozunahme um 64 %, HR=1,64 (95% KI: 1,27 to 2,11), wobei ein stärkerer Effekt mit HR=2,03 (95 % KI: 1,47–2,82) beim LDL-C ≥ 4,14 mmol/L (≥ 160 mg/dL) beobachtet wurde (210). Hingegen wurde ein signifikanter Zusammenhang zwischen HDL-Cholesterin und Herzinsuffizienz oder Schlaganfall im späteren Alter in dieser Studie nicht festgestellt.

Zusammenfassend belegen mehrere SÜ und Metaanalysen, dass erhöhte LDL- und Gesamtcholesterin im Kinder- und Jugendalter mit einer erhöhten cIMT sowie einem erhöhten Risiko aufs Auftreten von kardiovaskulären Ereignissen im Erwachsenenalter assoziiert sind.

5.2. Kontextfrage 2 - Kontextfrage 3: Welcher Anteil von Kindern und Jugendlichen mit FH erhält innerhalb der ersten Jahre nach der Diagnose bzw. im Kindesalter eine lipidsenkende medikamentöse Therapie? Wie ist die langfristige Adhärenz zu einer lipidsenkenden Therapie bei Kindern und Jugendlichen mit FH?

5.2.1. Methodik

Die Literaturrecherche wurde in MEDLINE (Ovid) nach relevanter Evidenz für den Anteil von Kindern und Jugendlichen mit FH, der innerhalb der ersten Jahre nach der Diagnose bzw. im Kindesalter eine lipidsenkende medikamentöse Therapie erhält, sowie für die langfristige Adhärenz zu einer lipidsenkenden Therapie bei Kindern und Jugendlichen mit FH vorgenommen. Die erste Literaturrecherche wurde am 18.10.2024 durchgeführt, mit anschließender Literaturüberwachung und letzter Aktualisierung am 01.02.2025. Die Suchstrategie enthält die Suchbegriffe für „Hyperlipidämie“, „Therapie“, „Statin“, oder, „medikamentöse Behandlung“, „Kinder und Jugendliche“, „Adhärenz“ oder „Compliance“. Unsere Literaturrecherche erstreckte sich auf die in MEDLINE (Ovid) enthaltenen Schlagwörter und auf die für die Forschungsfrage relevanten Freitextbegriffe. Wir berücksichtigten alle Studientypen, beschränkten unsere Literaturrecherche jedoch auf englischsprachige oder deutschsprachige Veröffentlichungen seit 1990, seitdem Statine in Kindern eingesetzt wurden. Die Suchstrategie liegt im **Anhang V** bei.

5.2.2. Ergebnisse

Von den 2086 identifizierten Treffer wurden 14 Studien eingeschlossen (75, 220-232), darunter sind 2 prospektive longitudinale Kohorten, 2 Registerstudien aus einem oder mehreren europäischen Ländern, 9 retrospektive Studien und eine Querschnittsstudie. Die Studien wurden in verschiedenen Ländern, hauptsächlich in Europa, durchgeführt. Die Mehrzahl der Studien wurde in der Sekundärversorgung durchgeführt, z. B. in Lipidkliniken oder Kompetenzzentren, und umfasste Patienten mit genetisch bestätigter oder klinisch diagnostizierter FH.

Der Anteil der Kinder, die eine lipidsenkende Therapie (LLT) erhielten, war in den einzelnen Studien sehr unterschiedlich und variierte von 6,8 % bis 99 % (75, 220-232). Bei Kindern wurde eine lipidsenkende medikamentöse Therapie erst in einem späteren Alter gestartet. Mehrere Studien berichten von einem durchschnittlichen Therapiebeginn zwischen dem 12. und 15. Lebensjahr (225, 228-230). Kinder älter als 10 Jahre erhielten mit höherer Wahrscheinlichkeit eine Statintherapie als Kinder jünger als 10 Jahre (57,6 % vs. 23,1 %) (229).

Eine verzögerte oder ausbleibende Therapie wurde häufig bei jüngeren Kindern (<8 Jahre) beobachtet, ebenso bei Kindern mit LDL-C-Werten unter 4,14 mmol/L (160 mg/dL) (220). Häufige Ursachen hierfür sind noch eine nur gering ausgeprägte Familienanamnese früher

kardiovaskulärer Erkrankungen, Bedenken der Eltern hinsichtlich möglicher Nebenwirkungen sowie das lange Warten auf genetische Testergebnisse (229), Verzögerungen bei der Diagnosestellung und Überweisung an Fachspezialisten, Vorbehalte von Eltern und Fachärzte gegenüber einem frühen Therapiebeginn sowie bevorzugte Lebensstilmodifikationen (221, 229)

Mehrere Faktoren können die Therapieentscheidung beeinflussen, darunter das Alter des Kindes, der aktuelle LDL-C-Wert, die Adhärenz zu diätetischen Maßnahmen, eine Familienanamnese früher koronarer Herzerkrankungen (KHK) sowie andere Risikofaktoren wie hohe Lp(a)-Werte (224). In spezialisierten Einrichtungen und bei genetisch bestätigten Fällen liegen die Therapieraten am höchsten. Die erhebliche Variation bei den Therapieraten sind auf unterschiedliche Vorgehensweisen in der Praxis der Länder und Gesundheitssystemen zurückzuführen.

Die Adhärenz (d. h. Einnahme von mindestens 80 % der verordneten Medikamente im Monat vor der Überprüfung) variierte bei Kindern mit FH und lag Studien zufolge zwischen 70,1 % und 91 % (75, 222, 225, 226). Studien zeigten, dass Patienten mit hoher Adhärenz für lipidsenkende Medikamenten eine signifikant stärkere Reduktion ihres LDL-C-Werts aufwiesen (48,3 % vs. 9,7 % Reduktion gegenüber dem Ausgangswert)(226). Entsprechend erreichten 34,5 % der Patienten mit hoher Adhärenz ihr Therapieziel (LDL-C < 3,5 mmol/L [< 135 mg/dL]), während nur 2,7 % der Patienten mit geringer Adhärenz diese Zielwerte erreichten (226).

Gründe für eine unzureichende oder geringe Adhärenz sind unter anderem mangelnde Motivation, Sorgen über mögliche Nebenwirkungen, ein Mangel an Medikamentenvorräten, das Vergessen von Patienten, oder das grundsätzliche Ablehnen von Medikamenten (222, 226). Eine hohe Adhärenz wurde dagegen häufiger bei einer Behandlung in spezialisierten Einrichtungen und im Rahmen kontinuierlicher Kontrolluntersuchungen beobachtet (75, 220, 222).

Die Studien wiesen vor allem eine potenzielle Verzerrung durch die Auswahl der Teilnehmenden auf, da die Datenerhebung überwiegend in spezialisierten Einrichtungen (z. B. Lipidambulanzen) erfolgte und bei Patienten mit bereits hoher Sensibilisierung für FH durch Kaskadenscreening. Weitere Studienlimitationen ergaben sich aus Mangel an standardisierte Datenerhebung, eingeschränkter Übertragbarkeit aufgrund von Single-Center-Designs oder spezifischen Studienpopulationen, und der Verwendung einer Adhärenz-Selbsteinschätzung, die zu einer Überschätzung der tatsächlichen Adhärenz führen könnten.

Tabelle 91: Charakteristika der eingeschlossenen Studien für die Kontextfrage 2 und 3

Study ID (Author, year)	Objective	Study design, period, country	Condition, diagnostic criteria, applied screening strategies	Study population	Proportion of children with FH with treatment initiated / Reasons for delayed or non-treatment	Medication use	Treatment effectiveness	Therapy adherence, if treated and followed-up	Study limitations (reported in the publication)
Dharmayat-2024 (223)	To characterise children and adolescents with heterozygous familial hypercholesterolaemia (HeFH) and understand current approaches to the identification and management of familial hypercholesterolaemia to inform future public health strategies	Registry-based, cross-sectional 2015–2021 48 countries Both primary and secondary care	HeFH incl. 89·9% genetically confirmed diagnosis of FH and 10.1% a clinical diagnosis Primarily identified through cascade screening	N=11 848, Median age: 9.6 years (IQR: 5.8–13.2) 50.2% female LDL-C: 5.00 mmol/L (IQR: 4.05–6.08) of those not taking lipid-lowering medication (LLM)	28.5% (3143/11046) of children and adolescents were taking lipid-lowering medication at registry entry. The initiation of statin monotherapy increased after age 10 years.	Statins: 29.1% (814/2799) with range from 10.0% in children <5 years to 41.0% in those aged 15-18 years. The most common prescribed statins were atorvastatin (43.2%) Ezetimibe: 5.7% (154/2724), ranged from 4.3% for those <5 years to 7.8% for those aged 15-18 years.	Among children taking LLM, the median LDL-C was 4.35 mmol/L (IQR 3.44-5.34), compared with 5.00 mmol/L (4.05-6.08) in those not taking LLM. 45.4% of treated children and adolescents had LDL-C <4.16 mmol/L, a threshold associated with clinical benefit.	Long-term adherence not reported. Study suggests fewer pills might improve adherence to treatment, especially in adolescents.	• Potential selection bias: participating sites may be specialized clinics, potentially influencing patient inclusion. • Real-world data limitations: Missing data and variable heterogeneity due to the registry-based study. • Possibility of unaccounted confounding factors despite statistical adjustments. • Limited geographical representation by collecting predominantly European data, with little from other regions.
Benekos-2020 (220)	To assess the efficacy and safety of lipid-lowering treatment in children with HeFH aged ≤ 12 years attending a tertiary	Retrospective cohort 2009–2018 Greece	HeFH diagnosed with clinical criteria using Dutch Lipid Clinic Network Score	N=72, Mean age: 9 years ± 3 37% male	Children with HeFH ≥8 years: 90% treated (65/72) Reasons for not treated: Age <8	Of treated children (N=65): Atorvastatin (74%) Rosuvastatin (23%) Pitavastatin (3%)	Treatment targets (LDL-C <135mg/dL) accomplished in 45 (69.2%) children	Universal compliance (defined as taking >80% of pills in a month) with no discontinuations	• Limited long-term follow-up data • Retrospective study with potential selection bias and inability to control for confounders

Study ID (Author, year)	Objective	Study design, period, country	Condition, diagnostic criteria, applied screening strategies	Study population	Proportion of children with FH with treatment initiated / Reasons for delayed or non-treatment	Medication use	Treatment effectiveness	Therapy adherence, if treated and followed-up	Study limitations (reported in the publication)
	hospital-based outpatient lipid clinic	Secondary care (Outpatient Lipid Clinic)	and genetic confirmation	LDL-C: 234 ± 64.4 mg/dL	years (n=5) or LDL-C <160 mg/dL (n=2)	Ezetimibe (added in 33.8% of children)			• Single-center study, small sample size, conducted in secondary settings indicating limited generalizability
Bogsrud-2018 (221)	To investigate if children with FH were treated according to current recommendations.	Retrospective cohort study 2014–2016 Norway Secondary care (Lipid Clinic)	FH with genetic confirmation	N=177, Mean age: 8.5 years (SD: 3.2) 51% male LDL-C: 5.4 mmol/L (SD: 1.4)	Lipid-lowering therapy (LLT) at their last visit reported in 59% (177/302), mean age: 12.5 years (SD: 2.0), fewer girls than boys were treated below age 12. Reasons for non/late initiated treatment: delays in diagnosis and referrals, waiting lists at our clinic, reluctance among parents and doctors to start treatment, since in clinic practice statins was not initiating at the first visit	Mainly statins (176/177), 5 children using ezetimibe in addition to statins, and 1 child using ezetimibe in monotherapy	The treatment goal of LDL-C <3.5 mmol/L was achieved by 58% of the children on LLT.	6 children with LLT but LDL-C not reduced incl. 4 non-compliant children, one stopped due to high CK, one paused due to low LDL-C	• Retrospective study cohort, recruited in single center limiting the generalizability • Lack of compliance data in all included patients
Braamskamp-2015 (222)	To evaluate tolerability and adherence to	Prospective cohort study	FH confirmed by genetic	N=205,	Lipid-lowering therapy (LLT) in	Statins	n.a.	82.4% (169/205) of subjects were still	• Use of self-reported adherence, which may

Study ID (Author, year)	Objective	Study design, period, country	Condition, diagnostic criteria, applied screening strategies	Study population	Proportion of children with FH with treatment initiated / Reasons for delayed or non-treatment	Medication use	Treatment effectiveness	Therapy adherence, if treated and followed-up	Study limitations (reported in the publication)
	statin therapy in young adult FH patients 10 years after initiation in childhood.	(10-year follow-up of a randomized clinical trial) 1997–2007 Netherlands Secondary care (Academic Medical Center)	diagnosis, cascade screening	Mean age 13.0 (2.9) years at start of therapy 47% male at start, 46% male at follow-up Mean LDL-C 6.13 (1.31) mmol/L at therapy start	100% of the patients			using LLT after 10 year. Reasons for discontinuation: side effects (n=3), pregnancy or lactation (n=13), normalization of lipid levels (n=2), interaction with other drugs (n=1), persistent forgetfulness to take medication (n=1). Adherence to LLT (taking >=80 % of the prescribed drugs in the last month) was reported by 78.7 % subjects (148/188). Non-adherence: taking 50% to 75% medication (n=15), forgotten to take medication (n=8), unwillingness to take any medication (n=6), and side effects (n=3)	be susceptible to inaccurate patient recall or social desirability, lead to overestimation of adherence rates. • Limited generalizability duet to stringent inclusion and exclusion criteria in the original trial. • Recall bias in reporting side effects over a 10-year period.

Study ID (Author, year)	Objective	Study design, period, country	Condition, diagnostic criteria, applied screening strategies	Study population	Proportion of children with FH with treatment initiated / Reasons for delayed or non-treatment	Medication use	Treatment effectiveness	Therapy adherence, if treated and followed-up	Study limitations (reported in the publication)
Johansen-2021 (224)	To investigate the development of LDL-C levels and need for statin therapy in children with an FH mutation who had relatively normal LDL-C levels at diagnosis.	Retrospective cohort study 1990-2018 (Norway), 1993-2018 (Netherlands) Secondary care (lipid clinics)	FH confirmed by genetic testing, identified with cascade screening	N=109, Mean age at diagnosis: 11.8 years (SD: 3.9) 41% girls LDL-C at diagnosis: 3.5 mmol/L (SD: 0.5)	71.6% (78/109) children were initiated on statins during follow-up; mean 16.0 (4.4) years Even among children with LDL-C ≤ 3.5 mmol/L, 57.1% were initiated on statin therapy during follow-up. Reasons for treatment: individual assessment, considering factors such as age, current LDL-C, compliance to dietary treatment, family history of premature CAD, and presence of other risk factors like high Lp(a) levels	Statins	Not reported	Not reported	• Long follow-up periode from 1990-2018, part of cohort was treated according to previous guidelines recommened to start statins at later ages compared to the current guidelines, thus, it could be underestimated the number of patients initiated treatment if applied current guidelines • Lack of data on reasons for non-treatment or adherence/compliance rates.
Kavey-2020 (225)	To assess the effectiveness and safety of statin	Retrospective multi-	Hyper-cholesterolemia (83% diagnosed	N=289, Mean age at diagnosis:	All patients in the study were initiated on statin	Statins (atorvastatin 69%, rosuvastatin 16%,	LDL-C at last follow-up:	Self-reported compliance was 91%	• Non-uniform follow-up for all patients at each timepoint

Study ID (Author, year)	Objective	Study design, period, country	Condition, diagnostic criteria, applied screening strategies	Study population	Proportion of children with FH with treatment initiated / Reasons for delayed or non-treatment	Medication use	Treatment effectiveness	Therapy adherence, if treated and followed-up	Study limitations (reported in the publication)
	treatment in children and adolescents in real-world clinical pediatric practice.	institutional cohort 1997–2014 USA/Canada Secondary care (Pediatric Lipid Clinics)	with FH (n=233), 17% with combined dyslipidemia (CD)(n=46)	10.7 ± 3.7 years at original referral, 57% male LDL-C at referral: FH group 6.0 mmol/L (IQR: 5.0-6.9), CD group 4.4 mmol/L (IQR: 3.9-5.1)	therapy, at mean age 12.4 ± 2.9 years	simvastatin 8%, pravastatin 5%, lovastatin 2%)	FH group 3.4 mmol/L (IQR: 2.8-4.2), CD group 3.2 mmol/L (IQR: 2.3-3.9)	(mean: 6.4 days/week)	• Unclear assessment of compliance • Self-reported adherence without objective correlation to lipid results • Mixed population of FH and CD
Langslet-2021 (226)	To assess adherence to lipid lowering therapy (LLT), reasons for poor adherence, and achievement of LDL-C treatment goals in children and young adults with FH	Retrospective cohort Follow-up from 1990 to July 2019 Norway Secondary care (Lipid Clinic)	HeFH with genetic diagnosis (370/371)	N=371 Mean age at statin start: 15.6 years (SD: 3.5)	100% treated	Almost all (370/371) patients on LLT with statins. One patient on mono-therapy with a PCSK9-inhibitor due to statin intolerance 32% (117/371) treated with ezetimibe in combination with a statin	In all patients, the mean LDL-C level decreased from 6.2 (1.6) mmol/L pretreatment to 3.7 (1.5) mmol/L at the latest visit, representing a 37% reduction. 25% (92/368) reached their LDL-C	After a mean follow-up of 12.9 years, 70.1% (260/371) had good adherence and 29.9% (111/371) had poor adherence. Reasons for Non-adherence: lack of motivation (76.6%, n=85), side effects (14.4%, n=16), ran out of drugs (9.0%, n=10)	• Data based on information collected retrospectively from medical records with no formal standardization • Adherence and time frames for adherence to LLT were approximated and based on self-reporting, which imply even poorer adherence than reported • Laboratory analyses performed at varying

Study ID (Author, year)	Objective	Study design, period, country	Condition, diagnostic criteria, applied screening strategies	Study population	Proportion of children with FH with treatment initiated / Reasons for delayed or non-treatment	Medication use	Treatment effectiveness	Therapy adherence, if treated and followed-up	Study limitations (reported in the publication)
							treatment goals (LDL-C< 3.5 mmol/L)	In patients with good adherence, LDL-C level at latest visit was significantly lower than in patients with poor adherence 48.3% and 9.7% reduction from pretreatment levels. 34.5% of good adherent patients reached their treatment goals, compared to only 2.7% of patients with poor adherence.	time points in relation to the visits • No data on patients' socioeconomic status, which may impact adherence
Lewek-2021 (227)	To evaluate the characteristics and differences in the diagnosis and therapy of familial hypercholesterolemia (FH) in children and adults.	Monocentric retrospective observational study (registry) 2018–2020 Poland Secondary care	FH diagnosed with clinical criteria and genetic testing	N=16 mean age: 9 ± 3 years; LDL-C: 247 mg/dL (206–260)	56% of the children treated (9/16) Reasons for not treated were not reported	Statins (rosuvastatin, atorvastatin)	LDL-C reduction was 44% (mean absolute reduction by 122 ± 47 mg/dL None of children achieved the treatment goal.	No data on adherence. 19% of children reported side effects of statin therapy (mostly muscle pain)	Monocentric, retrospective observational study, very small sample size limited the generalizability

Study ID (Author, year)	Objective	Study design, period, country	Condition, diagnostic criteria, applied screening strategies	Study population	Proportion of children with FH with treatment initiated / Reasons for delayed or non-treatment	Medication use	Treatment effectiveness	Therapy adherence, if treated and followed-up	Study limitations (reported in the publication)
Luirink-2019 (75)	To report a 20-year follow-up study of statin therapy in children.	Prospective cohort study (20-year follow-up of a previous randomized controlled trial 1997 and 1999) Netherlands Secondary care	FH with 98% of patients had a documented pathogenic mutation in the genes encoding LDL receptor or apolipoprotein B	N=214 Mean age at baseline: 13.0 ± 2.9 years Mean LDL-C at baseline was 237.3 ± 50.0 mg/dL	100% initiated	Statins (pravastatin primarily)	Mean LDL-C in decreased from 237.3 to 160.7 mg/dL, a decrease of 32% from the baseline level Treatment goals (LDL-C<100 mg /dL) were achieved in 37 patients (20%)	At follow-up, 79% (146/184) stated that they were using lipid-lowering medication. 84% (123/146) of those on medication reported taking ≥80% of their prescribed medication in the month before reassessment. 4 patients discontinued statin therapy due to side effects. Reasons for other statin discontinuation not reported	Long-term follow-up could introduce participant attrition and potential bias. Improvements in general healthcare over time may have influenced outcomes, not just statin therapy. Adherence to lipid-lowering medication was reported by the patients and was therefore overestimated. Lack of assessment for low or non-adherence.
Peretti-2024 (228)	To describe treatment patterns and LDL-C goal attainment in pediatric HeFH using longitudinal real-world data.	Retrospective and prospective multicenter cohort study using registry data 2015–2021 France	HeFH confirmed with genetic testing (58.3%), clinical criteria (41.7%) Most of pateints diagnosed by cascade screening	N=674 Age at last visit: 13.1 ± 3.6 years; 82.0 % ≥ 10 years; 52.5 % female	At the last visit, among patients eligible for treatment (n=573), 63.7% were treated, mean age 11.9 ± 2.9 years. Significantly more older patients	Statins (57.1%), ezetimibe alone (0.2%), statins + ezetimibe (6.4%)	LDL-C reduction: on average by 44.7 % from 266 ± 51 to 147 ± 54 mg/dL in treated patients.	Adherence was not assessed	Potential selection bias as patients were from referral populations seen by physicians with special interest in FH Reasons for non-treatment or non-adherence were not reported in this study

Study ID (Author, year)	Objective	Study design, period, country	Condition, diagnostic criteria, applied screening strategies	Study population	Proportion of children with FH with treatment initiated / Reasons for delayed or non-treatment	Medication use	Treatment effectiveness	Therapy adherence, if treated and followed-up	Study limitations (reported in the publication)
		Specialized lipid clinics (secondary/ tertiary care)			were treated compared to younger ones (65.2% of patients older than 12 years vs. 48.3% and 17.4% for those aged 10-12 years and <10 years, respectively)		41.0% of patients with statin monotherapy achieved the LDL-C goal of <135 mg/dL, compared to 64.9% of patients treated with statins and ezetimibe.		Missing evaluations for some lifestyle and dietary factors Some patients may have been included and followed up before updated recent treatment goals recommended by ESC and EAS National cohort, may not apply for other countries
Ramaswam-2017 (229)	To collect baseline and long-term follow-up data on all children with FH in the UK	Registry-based cohort 2012–2014 UK Secondary care (lipid clinics)	FH based on clilinical criteria and genetic testing (64% of children)	N=232 (50% boys, 80% Caucasian), with an untreated mean (SD) LDL-C of 5.67 (1.46) mmol/L Median age: 9 years; LDL-C: 5.1 mmol/L	47.8% (111/232) of the children were on statins. Children >10 years of age were more likely to be on statin treatment compared to those <10 years (57.6% vs 23.1%) Use of statins in early childhood is primarily influenced by the age, diagnostic level of TC and LDL-C, history of	Statins (over 90% on 20 mg or less)	Mean LDL-C reduction: 35% (32–38%)	Adherence was not assessed	• Registry based study, opportunistic sample likely biased towards children from more severely affected families • Lack of data on capture rate, recruitment rate, consent rate, and retention • Lack of data on side effects of statin • Potential loss of children to follow-up as transition to adulthood

Study ID (Author, year)	Objective	Study design, period, country	Condition, diagnostic criteria, applied screening strategies	Study population	Proportion of children with FH with treatment initiated / Reasons for delayed or non-treatment	Medication use	Treatment effectiveness	Therapy adherence, if treated and followed-up	Study limitations (reported in the publication)
					CHD in a parent or relative.				
Ramaswami-2020 (230)	To compare the characteristics and lipid levels in HeFH children from eight European countries.	Retrospective cohort Varied by country, ranging from 1993-2018 Norway, UK, Netherlands, Belgium, Czech Republic, Austria, Portugal, and Greece Secondary care (lipid clinics and specialist centers)	HeFH based on clilinical criteria and genetic testing	N=3064, median age at diagonis range 3-11 years, mean (SD) LDL-C at diagnosis was 5.70 (± 1.4) mmol/l, with 88% having LDL-C > 4.0 mmol/l.	Treatment rates vary (56–99% by country) Overall, 56% of children were on statin treatment, wheares 5% in <8 years, 74% in 8-10 years, 79% in 11-15 years, 82% in >15 years. In UK register, reasons for not being on lipid-lowering medication: weak family history of early CHD, parental concerns about safety, and waiting for DNA testing result	Statins: Atorvastatin (47%), Simvastatin (32%), Rosuvastatin (13%), Pravastatin (8%) Ezetimibe: Used in 46% of treated patients, mostly (99%) in combination with statins	LDL-C reduction by 28% to 57%. In children > 10 years, 23% of on-treatment children still had LDL-C > 3.5 mmol/l and 66% of those not on a statin had LDL-C > 3.5 mmol/l. 77% of treated children >10 years chieved LDL-C <3.5 mmol/L target	Adherence was not assessed	• Lack of standardization in data collection and monitoring procedures across countries • Greek cohort only included children with identified mutations, potentially biasing towards more severe phenotypes • Unable to estimate the proportion of identified FH children in each country due to funding constraints • Lack of information on dietary differences across countries
Sonmez-2023 (231)	To determine the prevalence of FH in Turkey and report the clinical characteristics, rates of receiving lipid-lowering treatment (LLT), and	Cross-sectional study using national electronic health records	FH based on clinical criteria and genetic information	N=7982, median age (IQR) 11 (6) years and 52.3% girls	Only 6.8% of the children and adolescents with FH were prescribed LLT in the past 6 years. The proportion of	Statins (70.3%), ezetimibe (2.5%), statin and ezetimibe combination (8.5%), and lipid apheresis (24.6%)	In 118 children on treatment, median (IQR) LDL-C level was 5.6 (2.1) mmol/L [216	Very high discontinuation rate of 77.9% among children and adolescents.	• Lack of physical examination data, no genetic testing. • Limited data on pediatric population. • Limited effectiveness data.

Study ID (Author, year)	Objective	Study design, period, country	Condition, diagnostic criteria, applied screening strategies	Study population	Proportion of children with FH with treatment initiated / Reasons for delayed or non-treatment	Medication use	Treatment effectiveness	Therapy adherence, if treated and followed-up	Study limitations (reported in the publication)
	achievement of treatment goals among definite and probable FH patients.	2016-2021 Turkey			current LLT was 1.5% (n = 118) in 2021		(80) mg/dL], Only 5 children (0.1%) achieved LDL-C levels < 2.6 mmol/L (100 mg/dL). 59 children (0.7%) reached ≥50% LDL-C reduction	Study suggests some general reasons: Lack of awareness of FH as a serious condition, negative media coverage about statins, preference for alternative herbal treatments, reluctance of physicians to emphasize the importance of statin use, negative impact of pandemics	• Lack of reasons for non-adherence, lack of data on side-effects • Cross-sectional design
Yeung-2021 (232)	To review the experience of a dedicated pediatric multidisciplinary lipid clinic in the management of FH by studying the demographics, clinical presentations as well as statin therapy and outcomes.	Retrospective database review in Australia from 04/1999 to 08/2017 Specialized care - lipid clinic at an Australian tertiary pediatric hospital	Likely FH according to clinical criteria	N=85 (79%) had LDL-C≥ 75th percentile (3.0 mmol/L for males, 3.5 mmol/L for females)	32/85 (14 boys, 18 girls) eligible patients (37.6%) were started on statin therapy for likely FH, median age: 10.6 years (9.8 to 12.8) for boys and 12.8 years (10.1 to 14.2) for girls 21 girls and 24 boys were eligible but not started treatment. Reasons included:	Primarily statins (Simvastatin, Pravastatin, Atorvastatin, Rosuvastatin). Some patients also received Ezetimibe	For boys: LDL-C reduction 2.4 mmol/L (1.4 to 2.7) at 1-year follow-up, 38% decrease in LDL-C For girls: LDL-C reduction: 1.9 mmol/L (0.8 to 2.8) at 1-year follow-up, 31% decrease in LDL-C	Adherence not reported	Potential limitation due to retrospective design, single center study, lack of genetic testing data, and high proportion of loss to follow-up

Study ID (Author, year)	Objective	Study design, period, country	Condition, diagnostic criteria, applied screening strategies	Study population	Proportion of children with FH with treatment initiated / Reasons for delayed or non-treatment	Medication use	Treatment effectiveness	Therapy adherence, if treated and followed-up	Study limitations (reported in the publication)
					parental refusal and/or lost to follow up (17 girls, 20 boys), discharged from clinic with FH being unlikely (3 girls, 3 boys), family preference for life-style modification with monitoring (1girl), transition to adult medicine (1 boy)				

5.3. Kontextfrage 4 - Welche persönlichen und familiären Präferenzen bestehen hinsichtlich des Beginns einer medikamentösen Therapie im Kindesalter bei Kindern und Jugendlichen mit diagnostizierter familiärer Hypercholesterinämie?

5.3.1. Methodik

Die Literaturrecherche wurde in MEDLINE (Ovid) nach relevanter Evidenz für persönliche und familiäre Präferenzen in Bezug auf die Behandlung einer pharmakologischen Therapie im Kindesalter bei Patienten mit diagnostizierter familiärer Hypercholesterinämie (FH) vorgenommen. Die Literaturrecherche wurde am 03.12.2024 durchgeführt, mit anschließender Literaturüberwachung und letzter Aktualisierung am 01.02.2025. Wir haben eine Suchstrategie entwickelt, die Suchbegriffe für „Hyperlipidämie“, „Therapie“, „Statin“, oder, „medikamentöse Behandlung", „Kinder und Jugendliche“, „Präferenz“ von „Patienten und/oder Eltern“ enthält. Unsere Literaturrecherche erstreckte sich auf die in MEDLINE (Ovid) enthaltenen Schlagwörter und auf die für die Forschungsfrage relevanten Freitextbegriffe. Wir berücksichtigten alle Studientypen, beschränkten unsere Literaturrecherche jedoch auf englischsprachige oder deutschsprachige Veröffentlichungen der letzten 10 Jahre. Die Suchstrategie liegt im **Anhang X** bei.

5.3.2. Ergebnisse

Von den 661 identifizierten eindeutigen Treffer wurden 5 Studien eingeschlossen. Bei der letzten Aktualisierung am 01.02.2025 wurden 21 Treffer identifiziert, jedoch keine Studie wurde als geeignet eingeschlossen. Von den 5 eingeschlossenen Studien waren 4 qualitative Studien und eine Studie wertete retrospektive Daten aus. Die **Tabelle 92** erfasst die Charakteristika der eingeschlossenen Studien zu persönlichen und familiären Präferenzen des Beginns einer medikamentösen Therapie im Kindesalter bei Kindern und Jugendlichen mit diagnostizierter familiärer Hypercholesterinämie (FH).

In fünf qualitativen Studien wurden die Präferenzen und Erfahrungen der Eltern in Bezug auf die frühzeitige Behandlung von Kindern mit FH im Vereinigten Königreich (233), den USA (234, 235), Norwegen (236) und Australien (232) untersucht. Während einige Eltern eine frühzeitige Statin-Behandlung befürworteten, um die zukünftige Gesundheit ihrer Kinder zu schützen (233, 235), zogen es andere vor, die Behandlung zu verschieben, weil sie Bedenken hinsichtlich der langfristigen Sicherheit und der Wirksamkeit hatten und den Wunsch hatten, die Normalität zu erhalten (232, 233, 235). Zu den Faktoren, die die Entscheidungen der Eltern für eine frühzeitige Statin-Behandlung positiv beeinflussten, gehörten persönliche Symptome der FH, die Familienvorgeschichte, die elterliche Verantwortung und das Vertrauen in die behandelnden Ärzte (232-235). Hingegen wirkten sich Faktoren wie das weibliche Geschlecht, widersprüchliche medizinische Ratschläge negativ auf die Entscheidungen der Eltern auf (232-235). Jugendliche und junge Erwachsene mit FH hielten sich in unterschiedlichem Maße an

die medikamentöse und diätetische Behandlung, wobei einige die Bedeutung der Behandlung aufgrund der asymptomatischen FH herunterspielten (236). Die medizinische Vorgeschichte in der Familie und die Erfahrungen mit Medikamenten beeinflussten ebenfalls ihre Behandlungsentscheidungen.

In einer retrospektiven Studie in Australien wurde festgestellt, dass die Ablehnung einer Statintherapie durch die Eltern und die Nichtteilnahme an der Behandlung pädiatrischer FH-Patienten in einer speziellen Lipidklinik ein wesentliches Problem darstellen (232). 44% der Patienten, die für eine Statintherapie geeignet sind, hatten nicht mit der Behandlung begonnen, weil die Eltern diese Therapie ablehnten und/oder die Nachuntersuchung nicht stattfanden (n=17), weil sie aus der Klinik entlassen wurden, da FH unwahrscheinlich war (n=3) oder weil die Familie eine Änderung des Lebensstils mit Überwachung bevorzugte (n=1) (232).

Tabelle 92: Charakteristika der eingeschlossenen Studien für die Kontextfrage 4

Study ID	Objective of the study	Study Design, Country, Study period	Setting	Participants	Results on benefits or harms of treatment /positive or negative perception (e.g. adverse events, barriers)	Study limitation (reported in the publication)
Keenan-2019 (233)	To explore parents' views & experiences of genetic testing and early treatment of children with FH in Scotland (UK), experiences of their children's care pathway and to identify any barriers or facilitators in testing and treatment uptake	Qualitative Study (Semi-structured interviews) in Scottland (2012-2019)	Specialized care (clinic for FH)	17 parents of children diagnosed with FH (all parents with mutation, of those 3 had CVD)	**Support for Early Treatment** • Just over half of parents supported genetic testing for FH in children and early treatment with statins (9/17). • Parents with personal FH symptoms or who witnessed serious illness events in family members were more likely to support early treatment. These parents viewed early treatment to protect their children's future health and avoid repeating family history. **Reluctance Towards Early Treatment** • A subgroup of parents preferred to postpone statin treatment in their children for as long as possible. • Some parents were anxious about early statin treatment, questioning its safety and long-term efficacy in children. • Parents with less visible FH family history or recent diagnosis perceived the condition as less threatening and were less inclined to pursue early treatment. **Factors Influencing Parental Decision** • Gender: Some parents considered delaying statin treatment for female children due to future pregnancy and breastfeeding concerns. Teenage girls and young adult women may choose to postpone any statin treatment until their 20s or 30s. • Parental responsibility: Parents with poorer experiences with healthcare or active information seekers felt it was their duty to assess the risks and benefits of early treatment. • Care: Conflicting advice of health professionals about initiating early statin treatment in children created dilemmas for parents. • Desire for normalcy: Some parents wanted to maintain normalcy and protect childhood from medicalization. • Trust in medical professionals: Parents with strong trust in their healthcare providers were more likely to accept early treatment recommendations.	• Recruitment in the UK may not be applicable for other countries with different healthcare systems. • Small sample size, more female participants. • Potential selection bias: who are more supportive of testing and treatment in children may be more likely to participate
Mackie-2015 (234)	To explore how family medical	Qualitative Study (Semi-	Specialized care (Pediatric	24 participants: 12 AYAs aged	• Perceptions of hereditary risk and the risk of future cardiovascular events influence preferences towards	Potential sampling bias:

Study ID	Objective of the study	Study Design, Country, Study period	Setting	Participants	Results on benefits or harms of treatment /positive or negative perception (e.g. adverse events, barriers)	Study limitation (reported in the publication)
	history, family narratives of medical experiences, and adolescents and young adults (AYA) medical experiences together function as "experiential evidence" and influence screening and treatment decisions.	structured interviews + and a brief quantitative survey) in USA (07/2013-09/2014)	preventive cardiology practice affiliated with free standing pediatric hospital)	17-21 years with FH, and 12 parents of AYAs with FH	pharmacological therapy. The one who experienced a cholesterol-associated event in a close relative had higher perceived importance of treatment. • The effectiveness of treatment options is often judged based on family members' experiences. Successful experiences of family members with medications can positively influence AYAs' attitudes towards treatment • Negative experiences with medications, even for unrelated conditions, can serve as a deterrent to medication use for FH in AYAs. • The subsequent personal experiences of AYAs led to new experiential evidence that informed future decisions • Some families view new treatments more positively due to advancements in managing high cholesterol and deterring future adverse events	• Recruitment from 2 pediatric preventive cardiology clinics associated with an urban academic tertiary hospital, representing a population already holds greater interest in seeking FH care. • Small sample size, not likely account for the full heterogeneity of experiences of AYAs with FH, especially those who are not engaged in care.
Tsai-2024 (235)	• To provide insight into the facilitators and barriers to FH diagnosis and care in children as well as the impact of early intervention. • To explore parent perspectives on Universal Lipid Screening (ULS) in the United States.	Qualitative Study (Semi-structured interviews) in USA (10/2021-02/2022)	Specialized care (recruited through Family Heart Foundation)	14 participants (9 diagnosed with FH; 5 partners of patients with FH)	• Parents expressed varying views on the risks, benefits, and timing of medication for children with FH. • Some parents expressed a preference for delaying medication in children, while other parents were inclined to seek additional advice from specialists regarding starting medication earlier than the recommended age. • Participants reported a lack of clear path to specialized care, limited access to specialists, and concerns about medication side effects and management guidelines. • Parents raised several concerns about medication in children, including side effects of medication in children, appropriate timing for starting medication, perceived lack of clear management guidelines or lack of research on the effects of different medications in children. • One participant further highlighted the need for a multidisciplinary team of specialists who are keeping up with the evolving treatment guidelines to provide updated care for children. • Given that medication is an essential part of treating and managing patients with FH, it is recommended that pediatric providers counsel parents on the safety, as well as the potential side effects, of medication in children to allow for their children	• Potential selection bias due to recruitment through Family Heart Foundation, participants may be more in favor of universal screening in children and more likely to be motivated to seek out screening in children due to their knowledge and awareness of FH as a condition. • The study was limited to parents with children already diagnosed with FH, potentially missing perspectives of those undiagnosed or newly diagnosed. • Limited generalizability: majority of participants were non-Hispanic White (underrepresentation of diverse populations); most participants were biological mothers, lacking diversity in family perspectives; small sample size

Study ID	Objective of the study	Study Design, Country, Study period	Setting	Participants	Results on benefits or harms of treatment /positive or negative perception (e.g. adverse events, barriers)	Study limitation (reported in the publication)
					to receive the maximum benefits of early diagnosis and intervention.	
Urke-2017 (236)	To learn about young FH patients' perceptions and choices regarding treatment	Qualitative Study (in-depth interviews) in Norway (08/2015-10/2015; 02/2016-04/2016)	Specialized care unit (out-patient Lipid Clinic)	24 participants aged 16-35 years (21 genetically diagnosed with FH, 3 with hypercholesterolemia but no genetic mutation)	• Some participants showed high adherence to medication, while others did not utilize their prescribed lipid-lowering therapy (LLT) as intended. • Some participants tended to belittle the importance of treatment, maybe because FH did not affect their quality of life. • Some younger participants had difficulty taking the condition and treatment seriously. This lack of perception of the seriousness of having FH was also the reason for low adherence to dietary and medication treatment. • Participants expressed a need for autonomy or participation in deciding dietary treatment. Patients should be responsible for their own choices, and the nutritionist could only share information, not give commands of what to do. • Some participants showed trust in the advice given at the Lipid Clinic, which could positively influence their acceptance of pharmacological therapy.	• Limited generalization of the study findings due to the small sample size and non-random sampling, and large age span of participants (16-35 years).
Yeung-2021 (232)	To review the experience of a dedicated pediatric multidisciplinary lipid clinic in the management of FH by studying demographics, clinical presentations as well as statin therapy and outcomes.	Retrospective database review in Australia from 04/1999 to 08/2017	108 patients (53 males) under 18 years old seen in the lipid clinic	Specialized care - lipid clinic at an Australian tertiary pediatric hospital	• Parental refusal of statin therapy and non-attendance are significant issues. • A large proportion of patients who were eligible for statin therapy did not commence treatment (37/85 patients=44%) due to parental refusal and/or lost to follow up (n=17); discharged from clinic with FH being unlikely (n=3); family preference for life-style modification with monitoring (n=1) • The asymptomatic nature of FH in the pediatric population contributes to the reluctance in accepting pharmacotherapy.	Potential limitation due to retrospective design, single center study, lack of genetic testing data, and high proportion of loss to follow-up

5.4. Kontextfrage 5 - Welche persönlichen und familiären Präferenzen bestehen zu einem Screening zur Frühidentifikation der familiären Hypercholesterinämie bei Kindern und Jugendlichen?

5.4.1. Methodik

Es erfolgte in dieser vorliegenden Überprüfung eine systematische Literaturrecherche nach den relevanten Studien in den bibliographischen Datenbanken MEDLINE (Ovid). Die erste Literatursuche wurde am 03.12.2024 durchgeführt, mit anschließender Literaturüberwachung und letzter Aktualisierung am 01.02.2025. Eine Suchstrategie wurde entwickelt, die Suchbegriffe für „Hyperlipidämie“, „Screening“, „Lipidtestung“, „Kinder und Jugendliche“, „Präferenz“ von „Patienten und/oder Eltern“ enthält. Die Literatursuche umfasste die in MEDLINE (Ovid) enthaltenen Schlagwörter sowie die für die Forschungsfrage relevanten Freitextbegriffe. Wir berücksichtigten alle Studiendesigns, beschränkten unsere Literatursuche auf Publikationen veröffentlicht auf Englisch und Deutsch der letzten 10 Jahre. Die Suchstrategie ist im **Anhang Z** beigefügt.

5.4.2. Ergebnisse

Von den 432 identifizierten eindeutigen Treffer wurden 6 Studien eingeschlossen (234, 237-241). Bei der letzten Aktualisierung der Literatursuche am 01.02.2025 wurden 6 neue Treffer gefunden, jedoch kein Treffer wurde als geeignet ausgewählt. Von den 6 eingeschlossenen Studien waren 5 Studien qualitative Studien und eine Querschnittserhebung. Die **Tabelle 93** fasst die Charakteristika der eingeschlossenen Studien zu den persönlichen und familiären Präferenzen für ein Screening zur frühzeitigen Identifikation einer familiären Hypercholesterinämie bei Kindern und Jugendlichen zusammen.

Insgesamt zeigen die identifizierten Studien eine überwiegend positive Einstellung zu Früherkennungsmaßnahmen. Die meisten Studien berichten von einer hohen Akzeptanz eines universellen Screenings (234, 237-239). Eltern und Teilnehmende befürworten häufig eine frühzeitige Intervention, die oft durch die familiäre -Krankheitsgeschichte und persönliche Erfahrungen beeinflusst wird (234, 237).

Zu den wahrgenommenen Nutzen eines Screenings zählen die Früherkennung der FH, die Möglichkeit frühzeitiger Behandlungen und Lebensstiländerungen, Informationen der Familienmitglieder über potenzielle Risiken, erhöhtes Bewusstsein in der Bevölkerung für eine FH-Erkrankung sowie potenzielle Kosteneinsparungen durch die Vorbeugung assoziierter Gesundheitsprobleme. Jedoch äußerten einige Teilnehmende Bedenken hinsichtlich möglicher psychologischer Belastungen, Nachteile bei Karrierechancen und Versicherungsprämien, finanzieller Belastungen durch kontinuierliche Behandlungen, Auswirkungen auf Familienbeziehungen und der Sorge um Versicherungsaufnahme bei Vorerkrankungen.

In Bezug auf den Zeitpunkt und die Methoden eines Screenings empfand die Mehrheit der Teilnehmenden ein Screening im Alter von 4 Jahren (239), sowie die Möglichkeit eines Neugeborenen-Screenings (238) als akzeptabel. Die Kombination eines Screenings zur Früherkennung von FH mit einer Kinderimpfung wurde weitgehend positiv aufgenommen (239). Zu den Faktoren, die die Entscheidung für ein Screening beeinflussen, zählen die familiäre Krankheitsgeschichte, das Kenntnis genetischer Risiken und Empfehlungen durch medizinisches Fachpersonal (234, 237, 241).

Einige Teilnehmende anerkannten den Nutzen eines Screenings, betonten jedoch, dass ein Screening unter folgenden Bedingungen akzeptabel sei: freiwillige Teilnahme, Zustimmung der Eltern vor der Durchführung des Screenings bei Kindern, Einbeziehung von FH-Spezialisten sowie die Möglichkeit zur Wahl einer Statin-Therapie, klare, standardisierte klinische Abläufe, und Kenntnis, dass der erste Test eine Cholesterintestung und kein genetischer Test ist (239).

Bezüglich des Kaskadenscreenings und der Information von Familienangehörigen berichteten Wurtmann et al., dass die meisten Eltern es vorziehen, selbst ihre Angehörigen über das Risiko einer FH zu informieren – motiviert durch den Wunsch, Verwandte zu schützen und eine Lebensstiländerung zu motivieren (240). Gleichzeitig wurden jedoch Hindernisse wie mangelndes Verständnis, Bedenken hinsichtlich der Reaktionen der Verwandten sowie fehlender Kontakt festgestellt (240).

Gooding et al. untersuchte die Reaktion der Teilnehmenden auf die Screeningergebnisse. Die Reaktionen auf die Screening-Ergebnisse variierten, wobei von FH betroffene Personen das Screening stärker akzeptierten und eine größere Bereitschaft zur Behandlung zeigten (241).

Es ist wichtig zu beachten, dass diese Studien Limitationen aufwiesen, wie potenzielle Verzerrung durch Auswahl einer selektierten Studiengruppe, eine begrenzte Übertragbarkeit der Ergebnisse aufgrund demografischer Homogenität der Teilnehmergruppe (234, 237, 238, 240) und die Tatsache, dass einige Untersuchungen auf hypothetischen Szenarien statt auf tatsächlichen Erfahrungen basierten (239, 241).

Tabelle 93: Charakteristika der eingeschlossenen Studien für die Kontextfrage 5

Study ID	Objective of the study	Study Design, Country, Study period	Setting	Participants	Results on benefits or harms of treatment /positive or negative perception (e.g. adverse events, barriers)	Study limitation (reported in publication)
Bowman-2019 (239)	To explore public perspectives on the acceptability of screening children for FH in Western Australia	Qualitative study using one-day deliberative public forum in Australia in 02/2016	Population-based. Participants were randomly selected to attend the forum.	17 participants (11 females; 8 aged 16-44 years, 4 aged 45-64 years, 6 aged >65years; 5 graduated university; 12 live in metropolitan; 9 parents; 3 had history of high cholesterol; 2 had history of heart disease	• The vast majority (16/17) found universal screening of children for FH to be acceptable. • Perceived benefits of universal screening reported by forum participants - For screening participants: earlier detection and knowledge of FH status, opportunity for earlier treatment and healthier lifestyle, longer, healthier lives and ability to reach full potential, peace of mind and informed reproductive choices in the future - For families: Alerts other family members to potential FH risk, enables cascade screening, reduces family trauma from preventable cardiovascular events, supports reproductive choice for parents, potentially increases family bonding - For community: increases community knowledge and awareness of FH, potential normalization of FH, reducing stigma, possible positive lifestyle changes in wider community, supports data collection for research - For healthcare system: more efficient approach for the healthcare system, potential cost savings through prevention of associated health problems • Perceived harms of universal screening reported by forum participants - For screening participants: potential psychological impacts (distress, anxiety), possible disadvantages (e.g., career prospects, insurance premiums), temporary physical discomfort during testing - For families: financial burden of ongoing treatment, potential impact on family relationships (e.g., paternity issues) - For community: increased public awareness could lead to panic and overdiagnosis - For healthcare system: high costs of establishing and running the screening program, need for education of health professionals, requirement for counseling services	Results from a small sample size showed views of only a small portion of the population. Study did not consider screening at 1-2 years of age as an option.

Study ID	Objective of the study	Study Design, Country, Study period	Setting	Participants	Results on benefits or harms of treatment /positive or negative perception (e.g. adverse events, barriers)	Study limitation (reported in publication)
					• The vast majority (15/17) agreed that screening children for FH at the same time as they undergo an immunization is acceptable. Reasons are - No additional/multiple doctor visits would be required - It would increase the uptake of screening relative to a stand-alone screening program - There would be a lower cost for screening by "piggy backing" on immunization - Conscientious objectors to immunization are more likely to be objectors to FH screening as well. They should still be given the option of participating in a screening for FH. • The majority (13/16) found screening acceptable agreed that it should occur at 4 years of age. Reasons are: - Parents can make early adjustments to a healthy lifestyle for the whole family - It enables earlier cascade screening of other family members - The test is most accurate at this time, thereby providing the highest chance of detecting FH - Screening at this time is cost-effective - Children have less fear of needles and blood collection • Some participants agreed screening to be beneficial, but conditions that needed to be met for screening to be acceptable, including: - Voluntary participation - Parental consent prior to a child being screened - Involvement of FH specialists - Choice about statin treatment - Clear, standardized clinical pathways - Awareness that the initial test is a cholesterol test, not a genetic test	
Mackie-2015 (234)	To explore how family medical history, family narratives of medical	Qualitative Study (Semi-structured interviews + and a brief	Specialized care (Pediatric preventive cardiology practice affiliated with	24 participants: 12 AYAs aged 17-21 years with FH, and 12 parents of AYAs with FH	• Parents with FH often sought early screening for their children. • Families preferred screening at a young age, often influenced by their understanding of the hereditary risks of FH and family experiences.	Potential sampling bias: • Recruitment from 2 pediatric preventive cardiology clinics associated with an urban academic tertiary hospital, representing a

Study ID	Objective of the study	Study Design, Country, Study period	Setting	Participants	Results on benefits or harms of treatment /positive or negative perception (e.g. adverse events, barriers)	Study limitation (reported in publication)
	experiences, and adolescents and young adults (AYA) medical experiences together function as "experiential evidence" and influence screening and treatment decisions.	quantitative survey) in USA (07/2013-09/2014)	free standing pediatric hospital)		• Some parents emphasized the importance of clinicians proactively recommending screening, especially when families have recently learned about their hereditary risk.	population that already holds greater interest in seeking FH care. • Small sample size, not likely account for the full heterogeneity of experiences of AYAs with FH, especially those who are not engaged in care.
Tsai-2024 (237)	• To provide insight into the facilitators and barriers to FH diagnosis and care in children as well as the impact of early intervention. • To explore parent perspectives on Universal Lipid Screening (ULS) in the United States.	Qualitative Study (Semi-structured interviews) in USA (10/2021-02/2022)	Specialized care (recruited through Family Heart Foundation)	14 participants (9 diagnosed with FH; 5 partners of patients with FH)	• All 14 participants (100%) in the study were in favor of Universal Lipid Screening (ULS) for children, which was motivated by their family history of FH, knowledge about FH, and their beliefs in the benefits of early screening • 10 of 14 participants (71.4%) expressed awareness of the recommended lipid screening in children through independent research or their backgrounds in healthcare (8 of 10) and informed by their pediatric providers (2 of 10) • 4 of 14 participants (28.6%) recalled feeling dismissed or not believed by their pediatric providers when requesting screening for their children, citing the provider's lack of knowledge about FH • A majority (12/14, 85.7%) reported that they proactively requested screening for their children from pediatric providers due to family history of FH or FH-related symptoms	• Potential selection bias due to recruitment through Family Heart Foundation, participants may be more in favor of universal screening in children and more likely to be motivated to seek out screening in children due to their knowledge and awareness of FH as a condition. • The study was limited to parents with children already diagnosed with FH, potentially missing perspectives of those undiagnosed or newly diagnosed. • Limited generalizability: majority of participants were non-Hispanic White (underrepresentation of diverse populations); most participants were biological mothers, lacking diversity in family perspectives; small sample size
Gooding-2016 (241)	• To assess adolescent and young adult (AYA) perceptions of health in response to three hypothetical	Mixed methods study using both quantitative (visual analog scales) and	Specialized care settings: a pediatric preventive cardiology practice (FH only), a	37 AYA and 35 parents of AYAs, ages 17-21 years, incl. those with FH, those with obesity, and	No direct investigation on preferences for FH screening, but rather perceptions of screening results. **Reactions to High-risk results:** • FH participants showed awareness of their condition and its implications, OB participants found results related to their	• Potential selection bias: participants were volunteers from academic-affiliated practices in the US, limiting generalizability. • Small sample size, insufficient to fully evaluate observed differences

Study ID	Objective of the study	Study Design, Country, Study period	Setting	Participants	Results on benefits or harms of treatment /positive or negative perception (e.g. adverse events, barriers)	Study limitation (reported in publication)
	cholesterol **screening results**: a high-risk result, a moderate-risk result, and a low-risk result • To assess how parents of adolescent and young adult perceived the screening scenarios would impact their child	qualitative approaches in USA	general pediatrics practice (HA and OB), and an adolescent/ young adult primary care practice (HA and OB) affiliated with an urban academic medical center	those who were generally healthy.	current health status, while HA group expressed surprise and concern about future health. • All groups expressed negative emotions, including fear and anxiety. FH participants may have shown less extreme reactions due to familiarity with the condition. • FH group indicated readiness for ongoing management, while OB and HA groups expressed intentions to improve diet and exercise habits. **Reactions to Moderate-risk results:** • FH group viewed the result in the context of their family history, while OB and HA groups often discounted the impact due to the longer timeframe. • All groups showed less concern compared to the high-risk scenario. • All groups showed decreased motivation for immediate action compared to the high-risk scenario. Some indicated intentions for gradual lifestyle changes. **Reactions to Low-risk results:** • FH group still considered family history despite the low-risk result. OB and HA groups generally perceived the result as indicative of good health. • FH group expressed significant relief, and OB and HA groups showed happiness or minimal emotional response. • Some participants of FH group indicated intention to continue monitoring, while many of OB and HA groups indicated they would maintain current behaviors. Overall, the FH group showed more acceptance of screening, greater awareness of long-term implications, and more readiness for ongoing management across all scenarios compared to the OB and HA groups. Family history played a significant role in how FH participants interpreted and responded to screening results.	between parents and AYAs on the quantitative visual analog scale. • Most participants were responding to hypothetical scenarios, with few having actually received a personal cholesterol result. • Expressed likelihood of behavior change should be interpreted cautiously given these limitations.
Tobik-2023 (238)	To assess parental perspectives for	Qualitative descriptive	Specialized care -	11 participants with 8 parents	• Acceptance of Newborn Screening (NBS): All participants (100%) would consent to have their newborn screened for	• Small, demographically homogenous group of participants with high

Study ID	Objective of the study	Study Design, Country, Study period	Setting	Participants	Results on benefits or harms of treatment /positive or negative perception (e.g. adverse events, barriers)	Study limitation (reported in publication)
	inclusion of FH on **routine newborn screening** (NBS) and to highlight potential benefits, harms, and ethical concerns	design using telephone interviews in USA from 12/2020 to 05/2021	institutional pediatric preventive cardiology clinic and cystic fibrosis clinic	of a child with FH and 3 parents of a child with cystic fibrosis diagnosed by NBS	FH with a biochemical test. 10 out of 11 participants (91%) would consent to genetic testing for FH for their newborn. • Parental testing: All participants expressed interest in being tested for FH if their newborn was diagnosed with the condition, thereof, 4 participants preferred biochemical screening for themselves and 7 participants indicated preference for either biochemical screening or genetic testing. • Perceived benefits supporting NBS: knowing their child's diagnosis, the ability to screen family members for FH, incorporation of lifestyle changes, access to preventive care, avoiding additional blood draws during childhood. • Potential drawbacks surrounding NBS: increased stress or anxiety, knowledge, stigma, and the delay from diagnosis to initiation of pharmacotherapy for FH, avoiding foods that would increase cholesterol levels • The most prevalent concern was about access to life insurance or health insurance with a pre-existing condition.	health literacy, limiting generalizability. • Participants already had familiarity with either FH or the NBS process, which is not typical of the general population. • Potential selection bias, as participants may have been more inclined to have stronger preferences for or against NBS due to their experiences.
Wurtmann-2018 (240)	To identify current motivators and barriers to **cascade screening for FH** to optimize practice interventions to increase the extent of cascade screening in pediatric cases	Cross-sectional survey study in USA from 08/ to 11/2016	Specialized care - University of Minnesota Pediatric Cardiology clinic	38 parents of children with a clinical diagnosis of FH	• Most participants (68%) preferred to contact family members about FH risk themselves, 5% preferred that a healthcare provider directly contact family members, and 26% had no preference. • Motivations for family notification: - to protect relatives from heart diseases (n=33, 87%), - to allow family members to make lifestyle changes (n=29, 76%), - feeling a moral obligation (n=22, 58%), - need emotional support from family members for their child's FH (n=7, 18%) • Barriers to family notification: - lack of sufficient understanding of FH to accurately discuss the information (n=4, 11%), - concern that relatives would have difficulty understanding the information (n=4, 11%), - belief that family members would not care enough to make lifestyle changes (n=4, 11%), - lack of contact with family members (n=3, 8%),	• Low response rate (31%) with no demographics available for non-respondents, limiting assessment of sample representativeness. • Potential limited generalizability due to sampling from a single specialty lipid clinic • Participants' responses may have been affected by demand characteristics of asking about topics such as notification, health behaviors, and moral obligation. • Majority of respondents were female, with only one parent completing the survey per child. • Small sample size may have prevented identification of statistically significant differences in barriers and facilitators between

Study ID	Objective of the study	Study Design, Country, Study period	Setting	Participants	Results on benefits or harms of treatment /positive or negative perception (e.g. adverse events, barriers)	Study limitation (reported in publication)
					- concern that family members would not want to hear about FH risk (n=2, 5%), - lack of time for communication (n=1, 3%), - aim to protect family members from emotional distress (n=1, 3%) • Regarding screening, participants concerned about - possible changes in quality of life for themselves and/or family members based on the familial risk for FH (n=16, 42%) - anticipated increases in health insurance costs for them and family members based on the familial risk of FH (n=14, 37%) - other insurance costs (n=11, 29%) - potential discrimination from employers (n=5, 13%) • Only 39% of participants (n=15) accessed institutional resources such as educational materials to share with relatives or assistance drafting a family letter that could address these barriers	families with and without notification.

6. Ergänzende wissenschaftliche Evidenzsuche und -synthese

Ergänzend zu den wissenschaftlichen Hauptforschungsfragen (Primär-PICO-Fragen) und Kontextfragen wurde eine Evidenzsuche und -synthese zu spezifischen Fragestellungen beziehungsweise Themen durchgeführt, die im Rahmen der Konsentierung entstanden sind. Diese Evidenzsuche und -synthese erfolgten nicht systematisch, und die Evidenzqualität wurde nicht nach dem GRADE-Ansatz bewertet, da sie ausschließlich der Unterstützung der Expenkonsensempfehlungen dienten.

Die Evidenz zu den Zusatzfragen wurde auf Grundlage einer Literaturrecherche in MEDLINE (Ovid) ermittelt. Zur Identifikation praxisrelevanter wissenschaftlicher Evidenz wurde ein Best-Evidence-Ansatz verwendet. Die Literaturselektion erfolgte durch einen Reviewer nach der Sichtung von Titeln und Abstracts, gefolgt von der Volltextsichtung. Die Evidenzzusammenfassung wurde ebenfalls von einem Reviewer durchgeführt und bei Diskussionsbedarf in fachlichen und methodischen Belangen durch einen zweiten Reviewer unterstützt.

6.1. Zusatzfrage 1: Was ist die Kosten-Effektivität eines universellen bevölkerungsweiten Lipidscreenings?

6.1.1. Methodik

Für diese Evidenzsuche wurde eine Literaturrecherche nach relevanten SÜ mit oder ohne Metaanalyse (MA) in der bibliographischen Datenbank MEDLINE (Ovid) durchgeführt. Die Literaturrecherche erfolgte am 08.04.2025. Es wurde eine Suchstrategie entwickelt, die Begriffe zu „Hyperlipidämie“, „Universal screening“, „Mass screenning“ oder „bevölkerungsweites Screening“, „Lipidtestung“, und „Cost-effectiveness“ umfasst. Die Literaturrecherche berücksichtigte sowohl kontrollierte Schlagwörter (MeSH) als auch relevante Freitextbegriffe. Bei der Evidenzsuche wurden alle verfügbaren Publikationen unabhängig von Sprache und Veröffentlichungszeitraum berücksichtigt. Eingeschlossen wurden SÜ und/oder MA in deutscher oder englischer Sprache. Die vollständige Suchstrategie ist im **Anhang BB** dargestellt.

6.1.2. Ergebnisse

Von den 72 identifizierten eindeutigen Treffern wurden nach der Sichtung von Titeln und Abstracts 6 SÜ zur gesundheitsökonomischen Evaluation der Screeningstrategien (70, 242-246) für eine weiterführende Überprüfung berücksichtigt. Nach der Volltextsichtung wurden 4 dieser 6 SÜ in die Überprüfung eingeschlossen, während 2 SÜ aufgrund veralteter Datenlage ausgeschlossen wurden (242, 246). Bei den 4 eingeschlossenen SÜ überschneiden sich die eingeschlossenen Primärmodellierungsstudien weitgehend. Die Modellierungsstudien von Marks et al. 2002 (247), Marks et al. 2003 (248), McKay et al. 2018 (249) und Pelczarska et al. 2018 (250) wurden in die Bewertung des universellen Screenings bei Kindern und Jugendlichen in allen eingeschlossenen SÜ einbezogen.

Im Vergleich zur SÜ von Jahn et al. (70) (Literaturrecherche bis 01.03.2021) schlossen die SÜ von Marquina et al. 2024 (243), Meng et al. 2024 (245) und Wang et al. 2024 (244) zusätzlich Modellierungsstudien von Marquina et al. 2022 (251), Spencer et al. 2022 (252) und Araujo et al. 2023 (253) ein. Da sich die beiden Modellierungsstudien Marquina et al. 2022 (251), Spencer et al. 2022 (252) auf junge Erwachsene fokussieren, wurden sie für diese Überprüfung als nicht relevant eingestuft. Die Modellierungsstudie von Araujo et al. 2023 (253) wurde aufgrund ihres spezifischen Fokus auf das Gesundheitssystem in Argentinien, das nicht mit europäischen Versorgungsstrukturen vergleichbar ist, nicht berücksichtigt. Insgesamt wurde die SÜ von Jahn et al. (70) als aktuelle SÜ bewertet.

Im Kontext europäischer Betrachtungen wurde die SÜ von Jahn et al. (70) für die Evidenzzusammenfassung bevorzugt, da diese SÜ eine standardisierte Kostenumrechnung unter Berücksichtigung von Währungsunterschieden und Inflation vornahm. Zudem erfolgte eine Neuanalyse der inkrementellen Kosten-Effektivitäts-Verhältnisse (ICERs) nach einer strikten inkrementellen Definition, wodurch ein unverzerrter Vergleich der Strategien gewährleistet wurde.

In der SÜ von Jahn et al (70) wurden 14 gesundheitsökonomische Modellierungsstudien aus Europa (UK, Niederlande, Spanien, Polen), den USA und Australien von 2002 bis 2021 einbezogen, um die Kosten-Effektivität verschiedener Screeningstrategien für FH systematisch zu bewerten (70). Bewertet wurden bevölkerungsweites Screening (allein oder kombiniert mit Kaskaden- oder opportunistischem Screening) bei Neugeborenen, Kindern, Jugendlichen, jungen Erwachsenen und der Allgemeinbevölkerung. Die angenommene zugrundeliegende Prävalenz von FH variierte je nach Zielpopulation, z. B. 0,2 % bei 16-Jährigen, 0,4 % bei 1–2-Jährigen und 0,5 % bei 6-Jährigen (70). Die Teststrategien umfassten LDL-C-Messungen, genetische Untersuchung, oder eine sequenzielle Kombination beider Testungen. Die Spezifität einer genetischen Untersuchung war oft mit 100% angenommen, während bei der LDL-C-Messung sowie sequenzielle Teststrategien mit LDL-C-Messung gefolgt von genetischer Untersuchung mit hoher diagnostischer Güte, z.B. 88% of Sensitivität, angenommen wurden. Die eingeschlossenen Modellierungsstudien berücksichtigten vor allem Behandlung mit Statinen, sofern klinisch indiziert. Die Adhärenz zur cholesterinsenkenden Behandlung wurde mit >80% angenommen, ohne dass hierzu belastbare Daten vorliegen. Die gesundheitlichen Endpunkte umfassten verhinderte kardiovaskuläre Ereignisse, verhinderte kardiovaskuläre Todesfälle, identifizierte FH-Fälle, Gesamtmortalität, qualitätsbereinigten Lebensjahren (QALYs), oder gewonnenen Lebensjahren (LYGs). Bei den bewerteten Studien wurden die Kosten kardiovaskulärer Ereignisse, organisatorische Kosten von Screeningprogrammen, Beratungskosten für das Screening, Behandlungskosten, und Kosten für Folgeuntersuchungen berücksichtigt. Die eingeschlossenen Studien verwendeten entscheidungsanalytische Modelle mit einem lebenslangen Zeithorizont aus Sicht des Gesundheitssystems. Die Modellierung in den Studien mit universellem Screening erfolgte durch die Kombinationsansätzen von Entscheidungsbäume mit Lebenstafelanalysen oder Markov-

Modelle und wurden in inkrementelles Kosten-Effektivitäts-Verhältnis (ICER) (EUR/QALY) umgerechnet.

Die Autoren stellten fest, dass keine konsistente Evidenz zur Kosten-Effektivität eines bevölkerungsweiten Screenings auf FH im Kindes- und Jugendalter vorliegt. Ein populationsweites Screening von Neugeborenen mit sequenzieller Cholesterintestung und genetischer Testung in Kombination mit dem reversen Kaskadenscreening in UK zeigte ein ICER von 14.572 EUR EUR/QALY und wurde als kosteneffektiv bewertet (249). Hingegen war ein universelles Screening bei 16-jährigen Jugendlichen in UK (248) sowie bei 6-jährigen Kindern (250) in Polen mit Cholesterintestung und anschließender genetischer Bestätigung teuer und erzielte einen geringeren zusätzlichen gesundheitlichen Nutzen als Kaskadenscreening oder opportunistischen Screening (70, 248, 250).

Die Evidenzlage zur Kosten-Effektivität des Kaskadenscreenings wurde in der Literatur als konsistent beschrieben. Studien aus Australien und Niederlande bestätigten, dass das Kaskadenscreening zur Früherkennung von FH und einer anschließenden frühzeitigen Behandlung mit Statinen bei zehnjährigen Kindern im Vergleich zu keinem Screening aus Perspektive der Gesundheitsversorgung kosteneffektiv war (254, 255). Aus gesellschaftlicher Perspektive waren diese Maßnahmen kostensparend, mit einem Return on Investment von 8,37 € für jeden ausgegebenen Euro (255).

Jahn et al wiesen darauf hin, dass die Aussagesicherheit von gesundheitsökonomischen Modellen zur Kosten-Effektivität-Analyse einer Screeningstrategie erheblich von den zugrundeliegenden Parametern abhängt. Dazu zählen Prävalenz der FH in der respektiven Allgemeinbevölkerung, Testungsstrategie, und ihren diagnostischen Güte (Sensitivität und Spezifität), Teilnehmerrate an dem Screeningprogramm, die Therapieadhärenz, langfristige gesundheitliche Nutzen für den Betroffenen, sowie die Verfügbarkeit von Ressourcen des Gesundheitssystems (70). In vielen Analysen waren diese Parameter nicht vollständig transparent, bzw. wurden sehr optimistische Annahmen getroffen (243), ein allgemein akzeptiertes Modell liegt leider nicht vor. Entsprechend können belastbare Aussagen zur Kosteneffektivität unterschiedlicher Screeningstrategien unter den Bedingungen in Deutschland auf der Grundlage der publizierten Analysen nicht getroffen werden.

6.2. Zusatzfrage 2: Erhöht eine Exposition mit Statinen in der Schwangerschaft im Vergleich zu keiner Exposition mit Statinen das Risiko für unerwünschte Schwangerschaftskomplikationen, z.B. Fehlbildungen, Fehlgeburten oder Frühgeburten?

6.2.1. Methodik

Für diese Evidenzsuche wurde am 04.07.2025 eine Literaturrecherche nach relevanten SÜ mit oder ohne Metaanalyse (MA) in der bibliographischen Datenbank MEDLINE (Ovid) durchgeführt. Die Suchstrategie umfasste Begriffe zu „Schwangerschaft“, „Statine“ sowie allen Wirkstoffen der Statinengruppe. Dabei wurden sowohl kontrollierte Schlagwörter (MeSH) als auch relevante Freitextbegriffe verwendet. Die Literaturrecherche berücksichtigte alle verfügbaren Publikationen der letzten 15 Jahre, unabhängig von der Sprache und erfolgten zudem keine geografische Einschränkungen. Eingeschlossen wurden SÜ mit oder ohne Metaanalyse in deutscher oder englischer Sprache, die ausschließlich auf Humanstudien basieren. Die vollständige Suchstrategie ist im **Anhang DD** dargestellt. Obwohl keine formale Evidenzbewertung gemäß GRADE-Ansatz durchgeführt wurde, ist die Evidenzqualität aufgrund des Studiendesigns (Beobachtungsstudien: Fallserien, Registerstudie, Kohortenstudie) und der Zielpopulation (Erwachsene, nicht Kinder und Jugendliche) als sehr niedrig bis niedrig zu erwarten.

6.2.2. Ergebnisse

Von den 64 identifizierten eindeutigen Treffern wurden nach der Sichtung von Titeln und Abstracts 9 SÜ für eine weiterführende Prüfung berücksichtigt (256-264). Nach der Volltextsichtung wurden 7 dieser 9 SÜ in die Überprüfung eingeschlossen (256-262). Zwei SÜ (263, 264) wurden ausgeschlossen, da sie sowohl Humanstudien als auch tierexperimentelle Studien einschloss. Die methodische Qualität der eingeschlossenen SR/MA ist heterogen. Die einbezogenen Primärstudien bestehen größtenteils aus Kohortenstudien und Fallserien. Subgruppenanalysen für Schwangere mit spezifischen Komorbiditäten (z. B. Adipositas, Hypertonie, Diabetes mellitus) wurden in den Metaanalysen meist nicht durchgeführt. Die Evidenzlage zur Sicherheit von Statinen in der Schwangerschaft ist abhängig von den untersuchten gesundheitlichen Endpunkten und wird im Folgenden narrativ zusammengefasst.

Statine und Totgeburt (stillbirth)

Die Metaanalyse von Vahedian-Azimi et al. fand keine signifikante Assoziation zu einem erhöhten Risiko für Totgeburten (OR 1,30; 95% CI 0,56–3,02; p=0.54; I2 = 0%) (260), die durch die Begrenzung der Statinexposition auf die frühe Schwangerschaft erklärt werden könnte. Karadas et al. bestätigten diese Ergebnisse in ihrer Metaanalyse mit einem OR von 1,62 (95% CI 0,66–3,98) und berichteten ebenfalls über eine nicht-signifikante Heterogenität zwischen den eingeschlossenen Studien (p=0,65; I^2=0%) (258). Hingegen berichteten Hirsch et al. bei Pravastatin einen nicht-signifikanten Trend zu einer Reduktion des perinatalen Todes (OR 0,32;

95% CI 0,09–1,13; p=0,08; I^2=54%) (256). Karalis et al. berichteten über inkonsistente Evidenz zum erhöhten Risiko für Totgeburten bei Statinexposition in der Schwangerschaft (259), während frühe Fallserien einzelne Fälle von Totgeburten nachwiesen (265), zeigten spätere Beobachtungsstudien keine klare Assoziation zwischen Statinen und einem erhöhten Risiko für Totgeburten (266). Insgesamt zeigen die vorliegenden SÜ/MA keine signifikante Assoziation zwischen einer Statinexposition in der Schwangerschaft und einem erhöhten Risiko für Totgeburten (Stillbirth) (256, 258-260).

Statine und angeborene Fehlbildungen (congenital anomalies)

Die vorliegenden Evidenzen belegen keine signifikante Assoziation zwischen einer Statinexposition in der Schwangerschaft und einem erhöhten Risiko für allgemeine angeborene Fehlbildungen (overall congenital anomalies) (257-259, 262). Eine Metaanalyse mit über 2447 statin-exponierten Schwangeren und 897280 statin-nicht-exponierten Schwangeren zeigten keinen Anstieg des Fehlbildungsrisikos (OR=1,1; 95% CI 0,9–1,3; p=0,33; I^2=0%) (257). Eine weitere Metaanalyse berichtete jedoch über eine Assoziation zwischen Statintherapie und einem erhöhten Risiko für kardiale Fehlbildungen (OR=1,4; 95% CI 1,1–1,8; p=0,01; I^2=0%), wobei dieser Zusammenhang nur in Kohortenstudien signifikant war, nicht aber in RCTs (257). Vahedian-Azimi et al. zeigten in ihrer Metaanalyse aus 6 Studien (n=1.267.240) keinen signifikanten Zusammenhang zwischen einer Statintherapie in der Schwangerschaft und einem erhöhten Risiko für Fehlbildungen, kardiale Fehlbildungen oder andere kongenitale Fehlbildungen (262).

Statine und spontane Fehlgeburt (spontaneous abortion)

SÜ berichten über ein signifikant erhöhtes Risiko für spontane Fehlgeburten bei Statinexposition in der Schwangerschaft (257-260). Diese Assoziationen basieren jedoch überwiegend auf Beobachtungsstudien (Fallserien, Kohortenstudien) und insbesondere bei Schwangerschaft im ersten Trimester (257, 259). Die Autoren heben hervor, dass diese Ergebnisse jedoch mit Vorsicht interpretiert werden sollten, da sie durch Komorbiditäten der Mütter und andere nicht adjustierte Risikofaktoren beeinflusst sein könnten (257-259). Das erhöhte Risiko für spontane Fehlgeburten wird daher eher auf Grunderkrankungen und Risikofaktoren der Mütter (z.B. Alter, Rauchen, Diabestes, Hypertonie, Adipositas) zurückgeführt und wäre wahrscheinlich nicht durch die Statintherapie bedingt (257, 258).

Statine und Frühgeburt (preterm birth)

Gepoolte Metaanalysen zeigen keine signifikante Assoziation zwischen Statinexposition in der Schwangerschaft und einem erhöhten Risiko für Frühgeburten (258, 260). Einzelne Beobachtungsstudien fanden hingegen teils höhere Frühgeburtenraten in der Statin-Gruppe, was jedoch nach Adjustierung für Störfaktoren (confounders) nicht signifikant blieb (257-259). Karalis et al berichteten, dass die beobachteten höheren Frühgeburtenraten in der Statin-Gruppe durch Vorerkrankungen der Mütter (z.B. Diabetes, Hypertonie) erklärt sein könnten (259).

Statine und niedriges Geburtsgewicht (low birth weight)

In den einbezogenen SÜ/MA fanden sich keine signifikanten Unterschiede im Geburtsgewicht der Neugeborenen von statin-exponierten und nicht-exponierten Mütter (259, 260).

Statine und Präeklampsie (preeclampsia)

Insbesondere für Pravastatin zeigte eine Metaanalyse von 6 Studien (5 RCT und 1 Kohortenstudie) einen Trend zu einer Reduktion der Inzidenz von Präeklampsie (OR=0,54; 95% CI 0,27–1,09; p=0,09) bei Frauen mit uteroplazentaren Insuffizienz (256). Eine Sensitivitätsanalyse dieser Metaanalyse, die Studien mit spätem Therapiebeginn im dritten Trimester ausschloss, zeigte einen signifikanten Rückgang des Risikos für Präeklampsie bei Schwangeren mit OR von 0,37 (95% CI: 0,18–0,74; p=0,01) (256). In einer Pilot-RCT bei Schwangeren mit einem hohem Risiko für Präeklampsie (267) entwickelten weniger Schwangere in der Pravastatin-Gruppe eine Präeklampsie als in der Placebo-Gruppe (259, 261).

6.3. Zusatzfrage 3: Haben Betroffenen mit familiärer Hypercholesterinämie (FH) und gleichzeitig vorliegender Leberverfettung oder pathologischen Leberquantifizierungsbefunden (z. B. in Sonografie oder MRT) ein höheres Risiko für Komplikationen oder eine ungünstigere Krankheitsentwicklung im Vergleich zu Betroffenen mit FH ohne solche Befunde?

6.3.1. Methodik

Für diese Evidenzsuche wurde am 04.07.2025 eine Literaturrecherche nach relevanten Studien in der bibliographischen Datenbank MEDLINE (Ovid) durchgeführt. Die Suchstrategie umfasste Begriffe zu „familiäre Hyperlipidämie“, „Leberverfettung“, und „Leberquantifizierung einschließlich Sonografie der Leber mit SWE, UGAP, u.ä., MRT mit Leberelastografie“. Dabei wurden sowohl kontrollierte Schlagwörter (MeSH) als auch relevante Freitextbegriffe verwendet. Die Literaturrecherche berücksichtigte alle verfügbaren Publikationen unabhängig von der Sprache und ohne zeitliche Einschränkungen. Eingeschlossen wurden Studien in deutscher oder englischer Sprache, die ausschließlich bei Kindern und Jugendlichen basieren. Die vollständige Suchstrategie ist im **Anhang FF** dargestellt.

6.3.2. Ergebnisse

Von den 363 identifizierten eindeutigen Treffern wurden nach der Sichtung von Titeln und Abstracts 2 Studien (268, 269) für eine weiterführende Überprüfung berücksichtigt. Nach der Volltextsichtung wurde jedoch keine dieser Studien in die Evidenzbewertung eingeschlossen, da beide in der Erwachsenenmedizin durchgeführt wurden.

Insgesamt liegen keine Studien bei Kindern und Jugendlichen vor, die der Forschungsfrage beantworten. Lediglich eine Studie in der Erwachsenenmedizin von Huangfu et al. (268) konnte identifiziert werden, in der die Leberverfettung als potenzieller Biomarker für fortgeschrittener koronarer Atherosklerose bei Betroffenen mit FH untersucht wurde. Bei Ausweitung der Fragestellung auf die familiär kombinierte Hyperlipidämie (FCH) wurde eine weitere relevante Publikation von Mandraffino et al. (269) gefunden, die die Leberverfettung als ein potenzieller Biomarker für die arteriosklerotische Schäden bei Betroffenen mit FCH untersuchte (269). Beide Artikel basieren auf Beobachtungsstudien mit erwachsenen Probandinnen und Probanden einschließlich Personen mit und ohne Alkoholkonsum. Obwohl keine formale Evidenzbewertung gemäß GRADE-Ansatz durchgeführt wurde, ist die Evidenzqualität aufgrund des Studiendesigns (Beobachtungsstudien) und der Zielpopulation (Erwachsene, nicht Kinder und Jugendliche) als sehr niedrig zu erwarten.

Anhänge

Anhang A: Suchstrategie der PICO-Frage 1 (aus Patro-Golab et al übernommen) 247

Anhang B: Eingeschlossene klinische Leitlinien in der Bewertung für die PICO-Frage 1.....253

Anhang C: Suchstrategie der PICO-Frage 2 254

Anhang D: Eingeschlossene SÜ in der Bewertung für die PICO-Frage 2.....261

Anhang E: Suchstrategie der PICO-Frage 3 262

Anhang F: Eingeschlossene SÜ in der Bewertung für die PICO-Frage 3 276

Anhang G: Referenzmatrix aus den eingeschlossenen SÜ zur Nutzenbewertung von Statinen bei der Behandlung von Lipidstörungen bei Kindern und Jugendlichen 277

Anhang H: Matrix der patientenrelevanten Endpunkte für FH in den eingeschlossenen SÜ 278

Anhang I: Matrix der patientenrelevanten Endpunkte für MFD in den eingeschlossenen SÜ 280

Anhang J: Matrix der patientenrelevanten Endpunkte für MFD/FH in den eingeschlossenen SÜ 281

Anhang K: Charakteristika der in der Bewertung zu patientenrelevanten Endpunkten eingeschlossenen Primärstudien bei Kindern und Jugendlichen mit FH (aus Vuorio 2019 (91) und Guirguis-Blake 2023 (5) übernommen) 282

Anhang L: Charakteristika der in der Bewertung zu patientenrelevanten Endpunkten eingeschlossenen Primärstudien bei Kindern und Jugendlichen mit MFD (aus Guirguis-Blake 2023 (5) übernommen).....295

Anhang M: Charakteristika der in der Bewertung zu patientenrelevanten Endpunkten eingeschlossenen Primärstudien bei Kindern und Jugendlichen mit MFD/FH (aus Guirguis-Blake 2023 (5) übernommen).....297

Anhang N: Bewertung des Verzerrungspotenzials der in der Überprüfung zu patientenrelevanten Endpunkten eingeschlossenen Primärstudien bei Kindern und Jugendlichen mit FH.....302

Anhang O: Bewertung des Verzerrungspotenzials der in der Überprüfung zu patientenrelevanten Endpunkten eingeschlossenen Primärstudien bei Kindern und Jugendlichen mit MFD 306

Anhang P: Bewertung des Verzerrungspotenzials der in der Überprüfung zu patientenrelevanten Endpunkten eingeschlossenen Primärstudien bei Kindern und Jugendlichen mit MFD/FH (eigene Bewertung).....307

Anhang Q: Suchstrategie des Updates von Guirguis-Blake 2023.....308

Anhang R: Eingeschlossene Studien in dem Update der Guirguis-Blake 2023.....316

Anhang S: Zusammenfassung der in den Primärstudien berichteten Nebenwirkungen (aus Guirguis-Blake 2023 (5) und Le Thi et al. übernommen) 317

Anhang T: Suchstrategie der Kontextfrage 1 326

Anhang U: Eingeschlossene SÜ/MA in der Bewertung für die Kontextfrage 1 329

Anhang V: Suchstrategie der Kontextfrage 2 und 3 330

Anhang W: Eingeschlossene Studien in der Bewertung für die Kontextfrage 2 und 3 332

Anhang X: Suchstrategie der Kontextfrage 4 334

Anhang Y: Eingeschlossene Studien in der Bewertung für die Kontextfrage 4 336

Anhang Z: Suchstrategie der Kontextfrage 5 337

Anhang AA: Eingeschlossene Studien in der Bewertung für die Kontextfrage 5 339

Anhang BB: Suchstrategie der Zusatzfrage 1 340

Anhang CC: Eingeschlossene Studien in der Bewertung für die Zusatzfrage 1 343

Anhang DD: Suchstrategie der Zusatzfrage 2 344

Anhang EE: Eingeschlossene Studien in der Bewertung für die Zusatzfrage 2 346

Anhang FF: Suchstrategie der Zusatzfrage 3 347

Anhang A: Suchstrategie der PICO-Frage 1 (aus Patro-Golab et al übernommen)

A) Systematische Literaturrecherche in den bibliografischen Datenbanken

Wir verwendeten Suchfilter zur Identifikation von Leitlinien für Kinder und Jugendliche, wie folgt:

- **"Children and adolescents"**
  Leclercq E, Leeflang MM, van Dalen EC, Kremer LC. Validation of search filters for identifying pediatric studies in PubMed. J Pediatr. 2013 Mar;162(3):629-634.e2. doi: 10.1016/j.jpeds.2012.09.012. Epub 2012 Oct 17. PMID: 23084708.
- **"Guidelines"**
  Guidelines - Broad - MEDLINE, Embase, PsycInfo. In: CADTH Search Filters Database. Ottawa: CADTH; 2023: https://searchfilters.cadth.ca/link/26. Accessed 2023-11-15.

Wir übernahmen die Suchstrategie teilweise von Guirguis-Blake et al (5), insbesondere die Suchstrategie für die relevanten Fettstoffwechselstörungen.

MEDLINE via Ovid
Ovid MEDLINE(R) ALL <1946 to November 13, 2023>
Date of search: 15.11.2023
Search Strategy:
1 Hyperlipidemias/ (28659)
2 Dyslipidemias/ (14527)
3 Hypercholesterolemia/ (27369)
4 Lipid Metabolism Disorders/ (783)
5 Hyperlipoproteinemias/ (2601)
6 Hypertriglyceridemia/ (6885)
7 Hyperlipoproteinemia Type I/ (650)
8 Hyperlipoproteinemia Type II/ (7732)
9 Hyperlipoproteinemia Type III/ (660)
10 Hyperlipidemia, Familial Combined/ (770)
11 Hypobetalipoproteinemias/ (360)
12 Abetalipoproteinemia/ (604)
13 Hypolipoproteinemias/ (705)
14 Hypoalphalipoproteinemias/ (108)
15 Lecithin Cholesterol Acyltransferase Deficiency/ (420)
16 Tangier Disease/ (524)
17 Smith-Lemli-Opitz Syndrome/ (596)
18 Barth Syndrome/ (216)
19 Apolipoproteins/ (8862)
20 hyperlipid?emi$.ti,ab. (36907)
21 dyslipid?emi$.ti,ab. (45334)
22 hypercholesterol?emi$.ti,ab. (39070)

23 hyperlipoprotein?emi$.ti,ab. (4565)
24 hypertriglycerid?emia$.ti,ab. (15148)
25 dysbetalipoprotein?emi$.ti,ab. (252)
26 hypobetalipoproteinemi$.ti,ab. (376)
27 abetalipoproteinemi$.ti,ab. (404)
28 (familial adj3 apolipoprotein).ti,ab. (262)
29 heterozygous fh.ti,ab. (550)
30 homozygous fh.ti,ab. (331)
31 (lipid$ adj2 disorder$).ti,ab. (6427)
32 hypolipoprotein?emi$.ti,ab. (56)
33 hypoalphalipoprotein?emi$.ti,ab. (341)
34 apolipoprotein$.ti,ab. (53153)
35 or/1-34 (209144)
36 exp adolescent/ (2226975)
37 exp child/ or exp infant/ (2803358)
38 (infant disease* or childhood disease*).ti,ab,kf. (2305)
39 (adolescen* or babies or baby or boy? or boyfriend or boyhood or child* or girl? or infant* or juvenil* or kid? or minors or minors* or neonat* or neonat* or newborn* or new-born* or paediatric* or peadiatric* or pediatric* or perinat* or preschool* or puber* or pubescen* or school* or teen* or toddler? or underage? or under-age? or youth*).ti,ab,kf. (3142273)
40 36 or 37 or 38 or 39 (5044837)
41 35 and 40 (23623)
42 exp clinical pathway/ (7887)
43 exp clinical protocol/ (191443)
44 clinical protocols/ (29985)
45 exp consensus/ (21657)
46 exp consensus development conference/ (12676)
47 exp consensus development conferences as topic/ (3000)
48 critical pathways/ (7887)
49 exp guideline/ (38049)
50 guidelines as topic/ (42096)
51 exp practice guideline/ (30886)
52 practice guidelines as topic/ (127669)
53 health planning guidelines/ (4165)
54 Clinical Decision Rules/ (936)
55 (guideline or practice guideline or consensus development conference or consensus development conference, NIH).pt. (47963)
56 (position statement* or policy statement* or practice parameter* or best practice*).ti,ab,kf. (48075)
57 (standards or guideline or guidelines).ti,kf. (138880)
58 ((practice or treatment* or clinical) adj guideline*).ab. (54625)
59 (CPG or CPGs).ti. (6512)
60 consensus*.ti,kf. (36144)

61 consensus*.ab. /freq=2 (35525)
62 ((critical or clinical or practice) adj2 (path or paths or pathway or pathways or protocol*)).ti,ab,kf. (27498)
63 recommendat*.ti,kf. or guideline recommendation*.ab. (60347)
64 (care adj2 (standard or path or paths or pathway or pathways or map or maps or plan or plans)).ti,ab,kf. (87128)
65 (algorithm* adj2 (screening or examination or test or tested or testing or assessment* or diagnosis or diagnoses or diagnosed or diagnosing)).ti,ab,kf. (10513)
66 (algorithm* adj2 (pharmacotherap* or chemotherap* or chemotreatment* or therap* or treatment* or intervention*)).ti,ab,kf. (13269)
67 (guideline* or standards or consensus* or recommendat*).au. (10)
68 (guideline* or standards or consensus* or recommendat*).ca. (1737)
69 or/42-68 (765661)
70 41 and 69 (758)
71 limit 70 to (yr="2018 -Current" and (english or german)) (**171**)

EMBASE via Ovid
Embase <1974 to 2023 November 13>
Date of search: 15.11.2023
Search Strategy:
1 Hyperlipidemias/ (39626)
2 Dyslipidemias/ (56647)
3 Hypercholesterolemia/ (72784)
4 Lipid Metabolism Disorders/ (1663)
5 Hyperlipoproteinemias/ (5532)
6 Hypertriglyceridemia/ (33312)
7 Hyperlipoproteinemia Type I/ (1093)
8 Hyperlipoproteinemia Type II/ (8431)
9 Hyperlipoproteinemia Type III/ (1256)
10 Hyperlipidemia, Familial Combined/ (1072)
11 Hypobetalipoproteinemias/ (543)
12 Abetalipoproteinemia/ (774)
13 Hypolipoproteinemias/ (435)
14 Hypoalphalipoproteinemias/ (350)
15 Lecithin Cholesterol Acyltransferase Deficiency/ (290)
16 Tangier Disease/ (855)
17 Smith-Lemli-Opitz Syndrome/ (1370)
18 Barth Syndrome/ (815)
19 Apolipoproteins/ (10597)
20 hyperlipid?emi$.ti,ab. (60807)
21 dyslipid?emi$.ti,ab. (80321)
22 hypercholesterol?emi$.ti,ab. (56076)
23 hyperlipoprotein?emi$.ti,ab. (5334)

24 hypertriglycerid?emia$.ti,ab. (22276)
25 dysbetalipoprotein?emi$.ti,ab. (308)
26 hypobetalipoproteinemi$.ti,ab. (474)
27 abetalipoproteinemi$.ti,ab. (473)
28 (familial adj3 apolipoprotein).ti,ab. (289)
29 heterozygous fh.ti,ab. (867)
30 homozygous fh.ti,ab. (486)
31 (lipid$ adj2 disorder$).ti,ab. (8581)
32 hypolipoprotein?emi$.ti,ab. (80)
33 hypoalphalipoprotein?emi$.ti,ab. (416)
34 apolipoprotein$.ti,ab. (65682)
35 or/1-34 (358434)
36 exp adolescent/ (1790973)
37 exp child/ or exp infant/ (3119325)
38 (infant disease* or childhood disease*).ti,ab,kf. (3004)
39 (adolescen* or babies or baby or boy? or boyfriend or boyhood or child* or girl? or infant* or juvenil* or kid? or minors or minors* or neonat* or neonat* or newborn* or newborn* or paediatric* or peadiatric* or pediatric* or perinat* or preschool* or puber* or pubescen* or school* or teen* or toddler? or underage? or under-age? or youth*).ti,ab,kf. (3877905)
40 36 or 37 or 38 or 39 (5254396)
41 35 and 40 (32329)
42 exp clinical pathway/ (10003)
43 exp clinical protocol/ (122845)
44 clinical protocols/ (114044)
45 exp consensus/ (103193)
46 exp consensus development conference/ (28036)
47 exp consensus development conferences as topic/ (28036)
48 critical pathways/ (10003)
49 guidelines as topic/ (522512)
50 exp practice guideline/ (725519)
51 practice guidelines as topic/ (455457)
52 health planning guidelines/ (106698)
53 Clinical Decision Rules/ (718)
54 (position statement* or policy statement* or practice parameter* or best practice*).ti,ab,kf. (68672)
55 (standards or guideline or guidelines).ti,kf. (189338)
56 ((practice or treatment* or clinical) adj guideline*).ab. (83133)
57 (CPG or CPGs).ti. (7823)
58 consensus*.ti,kf. (45137)
59 consensus*.ab. /freq=2 (47169)
60 ((critical or clinical or practice) adj2 (path or paths or pathway or pathways or protocol*)).ti,ab,kf. (42189)
61 recommendat*.ti,kf. or guideline recommendation*.ab. (77142)

62 (care adj2 (standard or path or paths or pathway or pathways or map or maps or plan or plans)).ti,ab,kf. (154724)
63 (algorithm* adj2 (screening or examination or test or tested or testing or assessment* or diagnosis or diagnoses or diagnosed or diagnosing)).ti,ab,kf. (14830)
64 (algorithm* adj2 (pharmacotherap* or chemotherap* or chemotreatment* or therap* or treatment* or intervention*)).ti,ab,kf. (19989)
65 (guideline* or standards or consensus* or recommendat*).au. (27)
66 (guideline* or standards or consensus* or recommendat*).co. (2210)
67 or/42-66 (1335049)
68 41 and 67 (1730)
69 limit 68 to (yr="2018 -Current" and (english or german)) (771)
70 limit 69 to (article-in-press status or embase status) (**476**)

B) Literaturrecherche in Google Scholar™

Website: https://scholar.google.de/

Date of search: 18.11.2023

Results: 16.300 results

Key words: (dyslipidemia* OR dyslipidaemia* OR hyperlipidemia* OR hyperlipidaemia* OR hypercholesterolemia* OR hyperlipoproteinemia* OR hypertriglyceridemia* OR hypoalphalipoproteinemia* OR “lecithin cholesterol acyltransferase deficiency” OR “tangier disease” OR hypobetalipoproteinaemia* OR hypobetalipoproteinemia* OR abetalipoproteinemia* OR abetalipoproteinaemia* OR hypobetalipoproteinemia* OR hypobetalipoproteinaemia* OR "apolipoprotein b" OR “smith-lemli-opitz syndrome” OR “lipid metabolism” OR “barth syndrome”) and (Infant* OR newborn* OR new-born* OR perinat* OR neonat* OR baby OR baby* OR babies OR toddler* OR minors OR minors* OR boy OR boys OR boyfriend OR boyhood OR girl* OR kid OR kids OR child OR child* OR children* OR schoolchild* OR schoolchild OR “school child” OR “school child*” OR adolescen* OR juvenil* OR youth* OR teen* OR “under*age*” OR pubescen* OR pediatrics OR pediatric* OR paediatric* OR peadiatric* OR school OR school* OR prematur* OR preterm*) and (guideline* OR “clinical guid*” OR “practical guid*” OR guidance OR recommendation* OR recommendat* OR advice OR advisory OR standards OR consensus* OR “practice parameter*” OR “position statement*” OR “policy statement*” OR CPG OR CPGs OR “best practice*”)

Limit to guidelines/recommendations, since 2018, and available in English or German

C) Literaturrecherche in ausgewählten Leitliniendatenbanken und -register

Database of Guidelines	Website
Abeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)	https://www.awmf.org
Leitlinien.de (Portal des Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin (ÄZQ))	http://www.leitlinien.de
Guidelines International Network (G-I-N)	https://guidelines.ebmportal.com/
TRIP (Turning Research into Practice)	https://www.tripdatabase.com
ECRI Guidelines Trust	https://guidelines.ecri.org
Guideline Central	https://www.guidelinecentral.com/guidelines/

D) Literaturrecherche in ausgewählten Internetseiten von Fachgesellschaften und Organisationen

Society Name	Website
American Association of Clinical Endocrinologists	http://www.aace.com/
American Heart Association	http://www.heart.org/
Canadian Cardiovascular Society	https://ccs.ca/guidelines/
Deutsche Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislaufforschung e.V. (German Cardiac Society)	https://leitlinien.dgk.org/
European Atherosclerosis Society	http://www.eas-society.org/
European Society of Cardiology	http://www.escardio.org/
International Atherosclerosis Society	http://www.athero.org/
International FH Foundation	http://www.fh-foundation.org/
National Institute for Health and Care Excellence	http://www.nice.org.uk/
National Lipid Association	http://www.lipid.org/
Scottish Intercollegiate Guidelines Network	http://www.sign.ac.uk/
The Cardiac Society of Australia and New Zealand	http://www.csanz.edu.au/
US Preventive Services Task Force	https://www.uspreventiveservicestaskforce.org/uspstf/
American Academy of Pediatrics (AAP)	https://www.aap.org/
NIH, National Heart Lung and Blood Institute (NHLBI)	https://www.nhlbi.nih.gov/

Anhang B: Eingeschlossene klinische Leitlinien in der Bewertung für die PICO-Frage 1

1) Watts, G. F. et al. Integrated Guidance for Enhancing the Care of Familial Hypercholesterolaemia in Australia. Heart Lung Circ 30, 324-349, doi:10.1016/j.hlc.2020.09.943 (2021).
2) Harada-Shiba, M. et al. Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Pediatric Familial Hypercholesterolemia 2022. J Atheroscler Thromb 30, 531-557, doi:10.5551/jat.CR006 (2023).
3) Brunham, L. R. et al. Canadian Cardiovascular Society Position Statement on Familial Hypercholesterolemia: Update 2018. Can J Cardiol 34, 1553-1563, doi:10.1016/j.cjca.2018.09.005 (2018).
4) Grundy, S. M. et al. 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA Guideline on the Management of Blood Cholesterol: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. Circulation 139, e1082-e1143, doi:10.1161/cir.0000000000000625 (2019).
5) Familial hypercholesterolaemia: identification and management. Clinical guideline. Reference number:CG71., <www.nice.org.uk/guidance/cg71>
6) Barry, M. J. et al. Screening for Lipid Disorders in Children and Adolescents: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. Jama 330, 253-260, doi:10.1001/jama.2023.11330 (2023).

Anhang C: Suchstrategie der PICO-Frage 2

A) Systematische Literaturrecherche in den bibliografischen Datenbanken

Wir verwendeten einen validierten Suchfilter zur Identifikation von systematischen Reviews und/oder Metaanalysen (outlined in CADTH Search Filters Database 2024, available from https://searchfilters.cadth.ca/link/33, accessed 2024-05-14).

Wir übernahmen Suchbegriffe aus dem Review (5), die die relevanten Fettstoffwechselstörungen (familiäre Hyperlipidämie und multifaktorielle Dyslipidämie) sowie Screeningstrategien einschließlich universellen Screenings, Massenscreening, populationsbasiertes Screening oder selektives Screening und Fallidentifikation beschreiben.

MEDLINE (Ovid)

Date of search: 10.04.2024

Result: 1776 records

Database: Ovid MEDLINE(R) ALL <1946 to April 09, 2024>
Search Strategy:

1 Hyperlipidemias/ (28876)
2 Dyslipidemias/ (14805)
3 Hypercholesterolemia/ (27529)
4 Lipid Metabolism Disorders/ (833)
5 Hyperlipoproteinemias/ (2603)
6 Hypertriglyceridemia/ (6973)
7 Hyperlipoproteinemia Type II/ (7833)
8 Hyperlipidemia, Familial Combined/ (770)
9 Hypobetalipoproteinemias/ (362)
10 Abetalipoproteinemia/ (604)
11 hyperlipid?emi$.ti,ab. (37767)
12 dyslipid?emi$.ti,ab. (46625)
13 hypercholesterol?emi$.ti,ab. (39615)
14 hyperlipoprotein?emi$.ti,ab. (4572)
15 hypertriglycerid?emia$.ti,ab. (15398)
16 dysbetalipoprotein?emi$.ti,ab. (252)
17 hypobetalipoproteinemi$.ti,ab. (380)
18 abetalipoproteinemi$.ti,ab. (406)
19 (familial adj3 apolipoprotein).ti,ab. (262)
20 heterozygous fh.ti,ab. (561)
21 homozygous fh.ti,ab. (338)
22 (lipid$ adj2 disorder$).ti,ab. (6726)
23 or/1-22 (165155)

24 Cholesterol/ (129299)
25 Triglycerides/ (84639)
26 Lipoproteins/ (41551)
27 Cholesterol, HDL/ (32037)
28 Cholesterol, LDL/ (32841)
29 Apolipoprotein B-100/ (2348)
30 Apolipoprotein B 100.ti,ab. (1308)
31 apob 100.ti,ab. (1190)
32 apo b 100.ti,ab. (625)
33 ((high$2 or elevated or abnormal$2 or aberr$) adj3 (cholesterol or lipid$ or LDL$ or lipoprotein$)).ti,ab. (116136)
34 ((low or lower$3 or decreas$ or deficien$ or abnormal$2 or aberr$) adj3 HDL$).ti,ab. (21208)
35 or/24-34 (307985)
36 23 or 35 (409617)
37 Mass screening/ (117499)
38 screen$.ti,ab. (1019946)
39 ((cholesterol or lipid$ or lipoprotein$ or LDL$ or HDL$) adj3 (detect$ or measur$ or check$ or assess$ or analyz$ or analys$ or test$ or panel$ or profile$)).ti,ab. (100186)
40 ((fasting or nonfasting or non-fasting or preprandial or pre-prandial or postprandial or post-prandial) adj (lipid$ or lipoprotein$ or cholesterol)).ti,ab. (3229)
41 or/37-40 (1147123)
42 ((famil$ or selectiv$ or proband$ or risk factor$) adj2 screen$).ti,ab. (9117)
43 (case$1 adj (identif$ or finding)).ti,ab. (12166)
44 ((identif$ or finding) adj patient$1).ti,ab. (78857)
45 ((famil$ or parent$ or grandparent$ or relative$ or relations) adj (histor$ or case$ or tracing or trace$)).ti,ab. (84432)
46 (identif$ adj (relations or relative$)).ti,ab. (1011)
47 or/42-46 (183296)
48 41 or 47 (1296531)
49 36 and 48 (70712)
50 (systematic review or meta-analysis).ti,ab,kf. (424833)
51 meta-analysis/ or systematic review/ or systematic reviews as topic/ or meta-analysis as topic/ or "meta analysis (topic)"/ or "systematic review (topic)"/ or exp technology assessment, biomedical/ or network meta-analysis/ (385578)
52 ((systematic* adj3 (review* or overview*)) or (methodologic* adj3 (review* or overview*))).ti,ab,kf. (357889)
53 ((quantitative adj3 (review* or overview* or synthes*)) or (research adj3 (integrati* or overview*))).ti,ab,kf. (17179)
54 ((integrative adj3 (review* or overview*)) or (collaborative adj3 (review* or overview*)) or (pool* adj3 analy*)).ti,ab,kf. (42015)

55 (data synthes* or data extraction* or data abstraction*).ti,ab,kf. (44490)
56 (handsearch* or hand search*).ti,ab,kf. (11552)
57 (mantel haenszel or peto or der simonian or dersimonian or fixed effect* or latin square*).ti,ab,kf. (38042)
58 (met analy* or metanaly* or technology assessment* or HTA or HTAs or technology overview* or technology appraisal*).ti,ab,kf. (12957)
59 (meta regression* or metaregression*).ti,ab,kf. (16104)
60 (meta-analy* or metaanaly* or systematic review* or biomedical technology assessment* or bio-medical technology assessment*).mp,hw. (511949)
61 (medline or cochrane or pubmed or medlars or embase or cinahl).ti,ab,hw. (376205)
62 (cochrane or (health adj2 technology assessment) or evidence report).jw. (21890)
63 (comparative adj3 (efficacy or effectiveness)).ti,ab,kf. (18824)
64 (outcomes research or relative effectiveness).ti,ab,kf. (11683)
65 ((indirect or indirect treatment or mixed-treatment or bayesian) adj3 comparison*).ti,ab,kf. (4592)
66 (multi* adj3 treatment adj3 comparison*).ti,ab,kf. (310)
67 (mixed adj3 treatment adj3 (meta-analy* or metaanaly*)).ti,ab,kf. (179)
68 umbrella review*.ti,ab,kf. (1933)
69 (multi* adj2 paramet* adj2 evidence adj2 synthesis).ti,ab,kf. (14)
70 (multiparamet* adj2 evidence adj2 synthesis).ti,ab,kf. (19)
71 (multi-paramet* adj2 evidence adj2 synthesis).ti,ab,kf. (12)
72 or/50-71 (743802)
73 49 and 72 (2620)
74 limit 73 to (yr="2015 -Current" and english) (1787)
75 remove duplicates from 74 (1776)

Embase (Ovid)

Date of search: 10.04.2024

Result: 3549 records

Database: Embase <1974 to 2024 April 09>
Search Strategy:
1 Hyperlipidemias/ (47854)
2 Dyslipidemias/ (61034)
3 Hypercholesterolemia/ (74237)
4 Lipid Metabolism Disorders/ (1811)
5 Hyperlipoproteinemias/ (5573)
6 Hypertriglyceridemia/ (34243)
7 Hyperlipoproteinemia Type II/ (8833)
8 Hyperlipidemia, Familial Combined/ (1086)

9 Hypobetalipoproteinemias/ (550)
10 Abetalipoproteinemia/ (783)
11 hyperlipid?emi$.ti,ab. (62618)
12 dyslipid?emi$.ti,ab. (82861)
13 hypercholesterol?emi$.ti,ab. (57024)
14 hyperlipoprotein?emi$.ti,ab. (5343)
15 hypertriglycerid?emia$.ti,ab. (22824)
16 dysbetalipoprotein?emi$.ti,ab. (311)
17 hypobetalipoproteinemi$.ti,ab. (484)
18 abetalipoproteinemi$.ti,ab. (478)
19 (familial adj3 apolipoprotein).ti,ab. (289)
20 heterozygous fh.ti,ab. (890)
21 homozygous fh.ti,ab. (503)
22 (lipid$ adj2 disorder$).ti,ab. (8961)
23 or/1-22 (313073)
24 Cholesterol/ (233254)
25 Triglycerides/ (229836)
26 Lipoproteins/ (40543)
27 Cholesterol, HDL/ (127360)
28 Cholesterol, LDL/ (127514)
29 Apolipoprotein B-100/ (4087)
30 Apolipoprotein B 100.ti,ab. (1480)
31 apob 100.ti,ab. (1518)
32 apo b 100.ti,ab. (705)
33 ((high$2 or elevated or abnormal$2 or aberr$) adj3 (cholesterol or lipid$ or LDL$ or lipoprotein$)).ti,ab. (152728)
34 ((low or lower$3 or decreas$ or deficien$ or abnormal$2 or aberr$) adj3 HDL$).ti,ab. (33202)
35 or/24-34 (533117)
36 23 or 35 (729856)
37 Mass screening/ (62746)
38 screen$.ti,ab. (1426556)
39 ((cholesterol or lipid$ or lipoprotein$ or LDL$ or HDL$) adj3 (detect$ or measur$ or check$ or assess$ or analyz$ or analys$ or test$ or panel$ or profile$)).ti,ab. (145439)
40 ((fasting or nonfasting or non-fasting or preprandial or pre-prandial or postprandial or post-prandial) adj (lipid$ or lipoprotein$ or cholesterol)).ti,ab. (5371)
41 or/37-40 (1584957)
42 ((famil$ or selectiv$ or proband$ or risk factor$) adj2 screen$).ti,ab. (13513)
43 (case$1 adj (identif$ or finding)).ti,ab. (17398)
44 ((identif$ or finding) adj patient$1).ti,ab. (145030)
45 ((famil$ or parent$ or grandparent$ or relative$ or relations) adj (histor$ or case$ or

tracing or trace$)).ti,ab. (151248)
46 (identif$ adj (relations or relative$)).ti,ab. (1326)
47 or/42-46 (323841)
48 41 or 47 (1849260)
49 36 and 48 (133966)
50 (systematic review or meta-analysis).ti,ab,kf. (527516)
51 meta-analysis/ or systematic review/ or systematic reviews as topic/ or meta-analysis as topic/ or "meta analysis (topic)"/ or "systematic review (topic)"/ or exp technology assessment, biomedical/ or network meta-analysis/ (671844)
52 ((systematic* adj3 (review* or overview*)) or (methodologic* adj3 (review* or overview*))).ti,ab,kf. (432969)
53 ((quantitative adj3 (review* or overview* or synthes*)) or (research adj3 (integrati* or overview*))).ti,ab,kf. (19826)
54 ((integrative adj3 (review* or overview*)) or (collaborative adj3 (review* or overview*)) or (pool* adj3 analy*)).ti,ab,kf. (58985)
55 (data synthes* or data extraction* or data abstraction*).ti,ab,kf. (53940)
56 (handsearch* or hand search*).ti,ab,kf. (14063)
57 (mantel haenszel or peto or der simonian or dersimonian or fixed effect* or latin square*).ti,ab,kf. (50167)
58 (met analy* or metanaly* or technology assessment* or HTA or HTAs or technology overview* or technology appraisal*).ti,ab,kf. (21964)
59 (meta regression* or metaregression*).ti,ab,kf. (19683)
60 (meta-analy* or metaanaly* or systematic review* or biomedical technology assessment* or bio-medical technology assessment*).mp,hw. (796161)
61 (medline or cochrane or pubmed or medlars or embase or cinahl).ti,ab,hw. (487531)
62 (cochrane or (health adj2 technology assessment) or evidence report).jw. (31887)
63 (comparative adj3 (efficacy or effectiveness)).ti,ab,kf. (27474)
64 (outcomes research or relative effectiveness).ti,ab,kf. (16767)
65 ((indirect or indirect treatment or mixed-treatment or bayesian) adj3 comparison*).ti,ab,kf. (8051)
66 (multi* adj3 treatment adj3 comparison*).ti,ab,kf. (441)
67 (mixed adj3 treatment adj3 (meta-analy* or metaanaly*)).ti,ab,kf. (260)
68 umbrella review*.ti,ab,kf. (2032)
69 (multi* adj2 paramet* adj2 evidence adj2 synthesis).ti,ab,kf. (35)
70 (multiparamet* adj2 evidence adj2 synthesis).ti,ab,kf. (22)
71 (multi-paramet* adj2 evidence adj2 synthesis).ti,ab,kf. (30)
72 or/50-71 (1065227)
73 49 and 72 (5144)
74 limit 73 to (yr="2015 -Current" and english) (3591)
75 remove duplicates from 74 (3549)

Cochrane Library for systematic reviews

Date of search: 10.04.2024

Result: 55 records

ID Search Hits
#1 (hyperlipid*emi*:ti,ab,kw or dyslipid*emi*:ti,ab,kw or hypercholesterol*emi*:ti,ab,kw or hyperlipoprotein*emi*:ti,ab,kw or hypertriglycerid*emi*:ti,ab,kw or dysbetalipoprotein*emi*:ti,ab,kw or hypobetalipoproteinemi*:ti,ab,kw or abetalipoproteinemi*:ti,ab,kw) 23863
#2 (familial near/3 apolipoprotein):ti,ab,kw 5
#3 "heterozygous fh":ti,ab,kw or "homozygous fh":ti,ab,kw 64
#4 (lipid next disorder*):ti,ab,kw or (lipid near/3 dysfunction*):ti,ab,kw 230
#5 (high* or elevated or abnormal* or aberr*):ti,ab,kw near/3 (cholesterol or lipid* or LDL* or lipoprotein*):ti,ab,kw 18002
#6 (low* or decrease* or deficien* or abnormal* or aberr*):ti,ab,kw near/3 HDL*:ti,ab,kw 3518
#7 (cholesterol or lipid* or lipoprotein* or LDL* or HDL*):ti,ab,kw near/3 (detect* or measure* or check* or assess* or analyz* or analys* or test* or panel* or profile*):ti,ab,kw 21879
#8 (fasting or nonfasting or non-fasting or preprandial or pre-prandial or postprandial or post-prandial):ti,ab,kw next (lipid* or lipoprotein* or cholesterol):ti,ab,kw 1509
#9 #1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6 or #7 or #8 50103
#10 #9 with Publication year from 2015 to present, in Cochrane Reviews 55

B) Literaturrecherche in ausgewählten wissenschaftlichen Zeitschriften mit relevanten Themen

Resource and timeframe searched	Search strategy	Date of the search	Results (hits)
Heart BMJ (heart.bmj.com/) (01 Jan, 2015 to 9 Apr, 2024)	(hyperlipidemia OR dyslipidemia OR familial hypercholesterolemia) AND (screening) AND (systematic review OR meta-analysis)	10.04.2024	24
Atherosclerosis (www.atherosclerosis-journal.com) (Jan, 2015 to Apr, 2024)	(hyperlipidemia OR dyslipidemia OR familial hypercholesterolemia) AND (screening) AND (systematic review OR meta-analysis OR umbrella review)	10.04.2024	4
Journal of Clinical Lipidology (www.lipidjournal.com/) (Jan, 2015 to Apr, 2024)	(hyperlipidemia OR dyslipidemia OR familial hypercholesterolemia) AND (screening) AND (systematic review OR meta-analysis OR umbrella review)	10.04.2024	7

Resource and timeframe searched	Search strategy	Date of the search	Results (hits)
Current Opinion in Lipidology (https://journals.lww.com/co-lipidology/pages/default.aspx) (2015 to 2024)	(hyperlipidemia OR dyslipidemia OR familial hypercholesterolemia) AND (screening) AND (systematic review OR meta-analysis OR umbrella review)	10.04.2024	22
Journal of Inherited Metabolic Disease (https://onlinelibrary.wiley.com/journal/15732665) (Jan, 2015 to Apr, 2024)	(hyperlipidemia OR dyslipidemia OR familial hypercholesterolemia) AND (screening) AND (systematic review OR meta-analysis OR umbrella review)	10.04.2024	35

Anhang D: Eingeschlossene SÜ in der Bewertung für die PICO-Frage 2

1. Guirguis-Blake JM, Evans CV, Coppola EL, Redmond N, Perdue LA. Screening for Lipid Disorders in Children and Adolescents: Updated Evidence Report and Systematic Review for the US Preventive Services Task Force. Jama. 2023;330(3):261-74.
2. Lozano P, Henrikson NB, Dunn J, Morrison CC, Nguyen M, Blasi PR, et al. Lipid Screening in Childhood and Adolescence for Detection of Familial Hypercholesterolemia: Evidence Report and Systematic Review for the US Preventive Services Task Force. JAMA. 2016;316(6):645-55.
3. Lozano P, Henrikson NB, Morrison CC, Dunn J, Nguyen M, Blasi PR, et al. Lipid Screening in Childhood and Adolescence for Detection of Multifactorial Dyslipidemia: Evidence Report and Systematic Review for the US Preventive Services Task Force. Jama. 2016;316(6):634-44.
4. Qureshi N, Da Silva MLR, Abdul-Hamid H, Weng SF, Kai J, Leonardi-Bee J. Strategies for screening for familial hypercholesterolaemia in primary care and other community settings. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2021(10).
5. Smith AJ, Turner EL, Kinra S. Universal Cholesterol Screening in Childhood: A Systematic Review. Acad Pediatr. 2016;16(8):716-25.

Anhang E: Suchstrategie der PICO-Frage 3

Wir verwendeten einen validierten Suchfilter zur Identifikation von systematischen Reviews und/oder Metaanalysen (outlined in CADTH Search Filters Database 2024, available from https://searchfilters.cadth.ca/link/33, accessed 2024-05-14) und einen validierten Suchfilter für Kinder und Jugendliche (4).

Wir übernahmen Suchbegriffe aus der SÜ (5), die die relevanten Fettstoffwechselstörungen (familiäre Hyperlipidämie und multifaktorielle Dyslipidämie) sowie relevanten Interventionen und mögliche Schäden einer Behandlung beschreiben.

MEDLINE (Ovid)

Date of search: 15.05.2024

Result: 276 records

Database: Ovid MEDLINE(R) ALL <1946 to May 14, 2024>
Search Strategy:

1 Hyperlipidemias/ (28916)
2 Dyslipidemias/ (14907)
3 Hypercholesterolemia/ (27553)
4 Lipid Metabolism Disorders/ (841)
5 Hyperlipoproteinemias/ (2605)
6 Hypertriglyceridemia/ (6993)
7 Hyperlipoproteinemia Type II/ (7865)
8 Hyperlipidemia, Familial Combined/ (770)
9 Hypobetalipoproteinemias/ (362)
10 Abetalipoproteinemia/ (604)
11 hyperlipid?emi$.ti,ab. (37984)
12 dyslipid?emi$.ti,ab. (46973)
13 hypercholesterol?emi$.ti,ab. (39734)
14 hyperlipoprotein?emi$.ti,ab. (4572)
15 hypertriglycerid?emia$.ti,ab. (15463)
16 dysbetalipoprotein?emi$.ti,ab. (253)
17 hypobetalipoproteinemi$.ti,ab. (382)
18 abetalipoproteinemi$.ti,ab. (407)
19 (familial adj3 apolipoprotein).ti,ab. (263)
20 heterozygous fh.ti,ab. (561)
21 homozygous fh.ti,ab. (338)
22 (lipid$ adj2 disorder$).ti,ab. (6793)
23 or/1-22 (165928)
24 Cholesterol/bl (66005)

25 Triglycerides/bl (51915)
26 Lipoproteins/bl (20905)
27 Cholesterol, HDL/ (32101)
28 Cholesterol, LDL/ (32950)
29 Apolipoprotein B-100/ (2353)
30 Apolipoprotein B 100.ti,ab. (1311)
31 apob 100.ti,ab. (1193)
32 apo b 100.ti,ab. (625)
33 ((high$2 or elevated or abnormal$2 or aberr$) adj3 (cholesterol or lipid$ or LDL$ or lipoprotein$)).ti,ab. (116669)
34 ((low or lower$3 or decreas$ or deficien$ or abnormal$2 or aberr$) adj3 HDL$).ti,ab. (21279)
35 or/24-34 (217760)
36 23 or 35 (325675)
37 hydroxymethylglutaryl-coa reductase inhibitors/ or lovastatin/ or pravastatin/ or simvastatin/ (43923)
38 Rosuvastatin Calcium/ or Atorvastatin/ (10026)
39 hypolipidemic agents/ (16121)
40 bezafibrate/ or fenofibrate/ or gemfibrozil/ or niacin/ (16378)
41 anticholesteremic agents/ or cholestyramine resin/ or clofenapate/ or clofibrate/ or clofibric acid/ or colestipol/ or Colesevelam Hydrochloride/ (24264)
42 probucol/ (1438)
43 Ezetimibe/ or Ezetimibe, Simvastatin Drug Combination/ (2659)
44 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitor$.ti,ab. (1155)
45 hydroxymethylglutaryl coa reductase inhibitor$.ti,ab. (101)
46 hydroxymethylglutaryl coa inhibitor$.ti,ab. (2)
47 hydroxymethylglutaryl coenzyme a reductase.ti,ab. (472)
48 hydroxymethylglutaryl coenzyme a inhibitor$.ti,ab. (8)
49 hmg coa reductase inhibitor$.ti,ab. (4270)
50 hmg coa inhibitor$.ti,ab. (95)
51 atorvastatin.ti,ab. (10442)
52 fluvastatin.ti,ab. (2052)
53 lovastatin.ti,ab. (4138)
54 pitavastatin.ti,ab. (1153)
55 pravastatin.ti,ab. (4351)
56 rosuvastatin.ti,ab. (4396)
57 simvastatin.ti,ab. (10889)
58 hypolipidemic$.ti,ab. (5775)
59 anticholesteremic$.ti,ab. (37)
60 colestipol.ti,ab. (394)
61 colesevelam.ti,ab. (296)

62 cholestyramine.ti,ab. (2527)
63 Lomitapide.ti,ab. (245)
64 antilipidemic.ti,ab. (330)
65 statin$.ti,ab. (53577)
66 lipid lower$.ti,ab. (19113)
67 (treat$ or therap$ or medicat$).ti. (2617179)
68 Ezetimibe.ti,ab. (4086)
69 (Pcsk9 or alirocumab or evolocumab or kexin type 9).ti,ab. (6121)
70 diet, carbohydrate-restricted/ (2195)
71 diet, fat-restricted/ (4067)
72 diet, mediterranean/ (5655)
73 diet, protein-restricted/ (3373)
74 diet, reducing/ (11605)
75 diet, vegetarian/ (3908)
76 caloric restriction/ (7376)
77 portion size/ (644)
78 Food habits/ (94173)
79 Diet Therapy/ (10920)
80 Soybean Proteins/ (5779)
81 exp Fatty Acids, Omega-3/ (30063)
82 Phytosterols/ (4043)
83 Dietary Fiber/ (20076)
84 Dietary Protein/ (39465)
85 Dietary Carbohydrates/ (27394)
86 Dietary Fats/ (49757)
87 Flax/ or Linseed Oil/ (3631)
88 diet$.ti,ab. (705483)
89 ((reduce$ or reduction$ or manipulat$ or restrict$) adj3 (fat$ or carbohydrate$ or cholesterol)).ti,ab. (43563)
90 low fat.ti,ab. (13350)
91 lowfat.ti,ab. (58)
92 fiber.ti,ab. (197032)
93 omega 3.ti,ab. (19965)
94 n 3 polyunsaturated fatty acid$.ti,ab. (4567)
95 n 3 fatty acid$.ti,ab. (5196)
96 n 3 pufa.ti,ab. (4288)
97 (oily fish or fish oil).ti,ab. (11075)
98 soy$ protein$.ti,ab. (6244)
99 plant stanol$.ti,ab. (247)
100 plant sterol$.ti,ab. (1795)
101 phytosterol$.ti,ab. (3882)

102 esters.ti,ab. (62574)
103 (flaxseed or flax seed or linseed).ti,ab. (4762)
104 Exercise/ (148361)
105 Exercise therapy/ (51098)
106 Motor activity/ (100296)
107 Physical fitness/ (30216)
108 Plyometric Exercise/ (846)
109 Physical Conditioning, Human/ (2944)
110 Running/ (23634)
111 Jogging/ (854)
112 Swimming/ (20334)
113 Walking/ (43090)
114 Resistance training/ (12952)
115 (exercise or exercising or exercises).ti,ab. (359921)
116 physical fitness.ti,ab. (12876)
117 physical conditioning.ti,ab. (910)
118 physical activity.ti,ab. (153077)
119 (running or jog$ or swim$ or walk$).ti,ab. (272948)
120 (lifestyle$ or life style$).ti,ab. (155417)
121 Hyperlipidemias/dh, dt, pc, th [Diet Therapy, Drug Therapy, Prevention and Control, Therapy] (11326)
122 Dyslipidemias/dh, dt, pc, th (6234)
123 Hypercholesterolemia/dh, dt, pc, th (13502)
124 Lipid Metabolism Disorders/dh, dt, pc, th (138)
125 Hyperlipoproteinemias/dh, dt, pc, th (864)
126 Hypertriglyceridemia/dh, dt, pc, th (2301)
127 Hyperlipoproteinemia Type II/dh, dt, pc, th (3408)
128 Hyperlipidemia, Familial Combined/dh, dt, pc, th (214)
129 Hypobetalipoproteinemias/dh, dt, pc, th (23)
130 Abetalipoproteinemia/dh, dt, pc, th (78)
131 or/37-130 (4550625)
132 ae.fs. (2050645)
133 "Drug-Related Side Effects and Adverse Reactions"/ (39428)
134 Mortality/ (49897)
135 Morbidity/ (34868)
136 Death/ (20810)
137 mo.fs. (631226)
138 (harm or harms or harmful or harmed).ti,ab. (175767)
139 (adverse adj (effect$ or event$ or outcome$)).ti,ab. (474778)
140 safety.ti,ab. (729698)
141 overtreat$.ti,ab. (6991)

142 (death or deaths).ti,ab. (1064023)
143 drug-induced liver injury/ (33255)
144 drug-induced liver injury, chronic/ (1022)
145 Liver Neoplasms/ci (5764)
146 Liver/de (90590)
147 Liver failure/ci (671)
148 Liver failure, acute/ci (1400)
149 (liver adj3 (injur$ or dysfunction$ or failure$)).ti,ab. (80892)
150 (Hepatic adj3 (injur$ or dysfunction$ or failure$)).ti,ab. (28833)
151 (transaminase adj3 (elevat$ or abnormal$ or dysfunction$)).ti,ab. (3036)
152 Liver enzyme$.ti,ab. (20712)
153 alanine transaminase.ti,ab. (7209)
154 alanine aminotransferase.ti,ab. (34405)
155 aspartate transaminase.ti,ab. (5837)
156 aspartate aminotransferase.ti,ab. (28171)
157 (AST or ALT).ti,ab. (53997)
158 Muscular Diseases/ci (3052)
159 Myositis/ (10031)
160 Myositis.ti,ab. (12037)
161 Dermatomyositis/ (9374)
162 Dermatomyositis.ti,ab. (10902)
163 myositis ossificans.ti,ab. (1522)
164 Rhabdomyolysis/ (6316)
165 rhabdomyolysis.ti,ab. (9584)
166 myotoxicity.ti,ab. (942)
167 myopathy.ti,ab. (24065)
168 muscle enzyme$.ti,ab. (2009)
169 (creatine adj3 (high or elevat$ or abnormal$)).ti,ab. (4145)
170 Myalgia/ (2865)
171 myalgia.ti,ab. (9649)
172 (Pain$3 or rash$2 or (skin adj (disease$1 or disorder$1 or reaction$1)) or pruritus or cellulitis or prurigo or paraesthesia or nose bleeding or headache$1 or migraine$1 or (stomach adj (ache$1 or complain$)) or ((GI or gastrointestinal or gastro-intestinal) adj symptom$1) or nausea or vomit$3 or constipat$ or bloat$ or gas or flatulen$ or gastroenteritis or loose stool$ or diarrh?ea or dyspep$ or (sleep adj (disturbance$ or disorder$)) or (muscle$ adj (ache$ or tender$ or complain$ or spasm$)) or proteinuria or weight gain or decreased appetite or intestinal obstruction or fatigue or pharyngitis or nasopharyngitis or accidental injur$3 or fever or flu syndrome or infection$ or influenza or toothache$1).ti,ab. (3681293)
173 or/132-172 (7508069)
174 exp adolescent/ or exp child/ or exp infant/ or (infant disease* or childhood

disease*).ti,ab,kf. or (adolescen* or babies or baby or boy? or boyfriend or boyhood or child* or girl? or infant* or juvenil* or kid? or minors or minors* or neonat* or neonat* or newborn* or new-born* or paediatric* or peadiatric* or pediatric* or perinat* or preschool* or puber* or pubescen* or school* or teen* or toddler? or underage? or under-age? or youth*).ti,ab,kf. (5127221)

175 (systematic review or meta-analysis).pt. (347560)

176 meta-analysis/ or systematic review/ or systematic reviews as topic/ or meta-analysis as topic/ or "meta analysis (topic)"/ or "systematic review (topic)"/ or exp technology assessment, biomedical/ or network meta-analysis/ (389135)

177 ((systematic* adj3 (review* or overview*)) or (methodologic* adj3 (review* or overview*))).ti,ab,kf. (362454)

178 ((quantitative adj3 (review* or overview* or synthes*)) or (research adj3 (integrati* or overview*))).ti,ab,kf. (17378)

179 ((integrative adj3 (review* or overview*)) or (collaborative adj3 (review* or overview*)) or (pool* adj3 analy*)).ti,ab,kf. (42400)

180 (data synthes* or data extraction* or data abstraction*).ti,ab,kf. (44976)

181 (handsearch* or hand search*).ti,ab,kf. (11592)

182 (mantel haenszel or peto or der simonian or dersimonian or fixed effect* or latin square*).ti,ab,kf. (38337)

183 (met analy* or metanaly* or technology assessment* or HTA or HTAs or technology overview* or technology appraisal*).ti,ab,kf. (13074)

184 (meta regression* or metaregression*).ti,ab,kf. (16298)

185 (meta-analy* or metaanaly* or systematic review* or biomedical technology assessment* or bio-medical technology assessment*).mp,hw. (517317)

186 (medline or cochrane or pubmed or medlars or embase or cinahl).ti,ab,hw. (380309)

187 (cochrane or (health adj2 technology assessment) or evidence report).jw. (21918)

188 (comparative adj3 (efficacy or effectiveness)).ti,ab,kf. (18977)

189 (outcomes research or relative effectiveness).ti,ab,kf. (11738)

190 ((indirect or indirect treatment or mixed-treatment or bayesian) adj3 comparison*).ti,ab,kf. (4622)

191 (multi* adj3 treatment adj3 comparison*).ti,ab,kf. (309)

192 (mixed adj3 treatment adj3 (meta-analy* or metaanaly*)).ti,ab,kf. (179)

193 umbrella review*.ti,ab,kf. (1995)

194 (multi* adj2 paramet* adj2 evidence adj2 synthesis).ti,ab,kf. (14)

195 (multiparamet* adj2 evidence adj2 synthesis).ti,ab,kf. (19)

196 (multi-paramet* adj2 evidence adj2 synthesis).ti,ab,kf. (12)

197 or/175-196 (751160)

198 36 and 131 and 173 and 174 and 197 (208)

199 36 and 131 and 174 and 197 (466)

200 198 or 199 (466)

201 limit 200 to yr="2015 -Current" (278)
202 remove duplicates from 201 (276)

Embase (Ovid)

Date of search: 15.05.2024

Result: 565 records

Database: Embase <1974 to 2024 May 14>
Search Strategy:
1 Hyperlipidemias/ (47974)
2 Dyslipidemias/ (62347)
3 Hypercholesterolemia/ (74636)
4 Lipid Metabolism Disorders/ (1849)
5 Hyperlipoproteinemias/ (5587)
6 Hypertriglyceridemia/ (34502)
7 Hyperlipoproteinemia Type II/ (8929)
8 Hyperlipidemia, Familial Combined/ (1089)
9 Hypobetalipoproteinemias/ (552)
10 Abetalipoproteinemia/ (784)
11 hyperlipid?emi$.ti,ab. (63052)
12 dyslipid?emi$.ti,ab. (83712)
13 hypercholesterol?emi$.ti,ab. (57273)
14 hyperlipoprotein?emi$.ti,ab. (5346)
15 hypertriglycerid?emia$.ti,ab. (22969)
16 dysbetalipoprotein?emi$.ti,ab. (314)
17 hypobetalipoproteinemi$.ti,ab. (486)
18 abetalipoproteinemi$.ti,ab. (479)
19 (familial adj3 apolipoprotein).ti,ab. (290)
20 heterozygous fh.ti,ab. (891)
21 homozygous fh.ti,ab. (506)
22 (lipid$ adj2 disorder$).ti,ab. (9055)
23 or/1-22 (315556)
24 [Cholesterol/bl] (0)
25 [Triglycerides/bl] (0)
26 [Lipoproteins/bl] (0)
27 Cholesterol, HDL/ (128431)
28 Cholesterol, LDL/ (128675)
29 Apolipoprotein B-100/ (4107)
30 Apolipoprotein B 100.ti,ab. (1487)
31 apob 100.ti,ab. (1524)

32 apo b 100.ti,ab. (705)
33 ((high$2 or elevated or abnormal$2 or aberr$) adj3 (cholesterol or lipid$ or LDL$ or lipoprotein$)).ti,ab. (153550)
34 ((low or lower$3 or decreas$ or deficien$ or abnormal$2 or aberr$) adj3 HDL$).ti,ab. (33365)
35 or/24-34 (284106)
36 23 or 35 (519666)
37 hydroxymethylglutaryl-coa reductase inhibitors/ or lovastatin/ or pravastatin/ or simvastatin/ (142809)
38 Rosuvastatin Calcium/ or Atorvastatin/ (57264)
39 hypolipidemic agents/ (35223)
40 bezafibrate/ or fenofibrate/ or gemfibrozil/ or niacin/ (41771)
41 anticholesteremic agents/ or cholestyramine resin/ or clofenapate/ or clofibrate/ or clofibric acid/ or colestipol/ or Colesevelam Hydrochloride/ (29539)
42 probucol/ (4290)
43 Ezetimibe/ or Ezetimibe, Simvastatin Drug Combination/ (14774)
44 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitor$.ti,ab. (1280)
45 hydroxymethylglutaryl coa reductase inhibitor$.ti,ab. (124)
46 hydroxymethylglutaryl coa inhibitor$.ti,ab. (2)
47 hydroxymethylglutaryl coenzyme a reductase.ti,ab. (511)
48 hydroxymethylglutaryl coenzyme a inhibitor$.ti,ab. (10)
49 hmg coa reductase inhibitor$.ti,ab. (5990)
50 hmg coa inhibitor$.ti,ab. (150)
51 atorvastatin.ti,ab. (18148)
52 fluvastatin.ti,ab. (2953)
53 lovastatin.ti,ab. (5370)
54 pitavastatin.ti,ab. (1921)
55 pravastatin.ti,ab. (6278)
56 rosuvastatin.ti,ab. (7981)
57 simvastatin.ti,ab. (16915)
58 hypolipidemic$.ti,ab. (8094)
59 anticholesteremic$.ti,ab. (33)
60 colestipol.ti,ab. (477)
61 colesevelam.ti,ab. (481)
62 cholestyramine.ti,ab. (3207)
63 Lomitapide.ti,ab. (382)
64 antilipidemic.ti,ab. (500)
65 statin$.ti,ab. (89573)
66 lipid lower$.ti,ab. (28785)
67 (treat$ or therap$ or medicat$).ti. (3249053)
68 Ezetimibe.ti,ab. (7062)

69 (Pcsk9 or alirocumab or evolocumab or kexin type 9).ti,ab. (9899)
70 diet, carbohydrate-restricted/ (4728)
71 diet, fat-restricted/ (12484)
72 diet, mediterranean/ (13625)
73 diet, protein-restricted/ (9012)
74 diet, reducing/ (2007)
75 diet, vegetarian/ (5823)
76 caloric restriction/ (19968)
77 portion size/ (3203)
78 Food habits/ (80557)
79 Diet Therapy/ (66035)
80 Soybean Proteins/ (7701)
81 exp Fatty Acids, Omega-3/ (40454)
82 Phytosterols/ (9592)
83 Dietary Fiber/ (27938)
84 Dietary Protein/ (44459)
85 Dietary Carbohydrates/ (14014)
86 Dietary Fats/ (48688)
87 Flax/ or Linseed Oil/ (4664)
88 diet$.ti,ab. (893153)
89 ((reduce$ or reduction$ or manipulat$ or restrict$) adj3 (fat$ or carbohydrate$ or cholesterol)).ti,ab. (57803)
90 low fat.ti,ab. (17980)
91 lowfat.ti,ab. (156)
92 fiber.ti,ab. (211887)
93 omega 3.ti,ab. (26746)
94 n 3 polyunsaturated fatty acid$.ti,ab. (5492)
95 n 3 fatty acid$.ti,ab. (6078)
96 n 3 pufa.ti,ab. (5251)
97 (oily fish or fish oil).ti,ab. (14165)
98 soy$ protein$.ti,ab. (6678)
99 plant stanol$.ti,ab. (317)
100 plant sterol$.ti,ab. (2166)
101 phytosterol$.ti,ab. (5028)
102 esters.ti,ab. (73931)
103 (flaxseed or flax seed or linseed).ti,ab. (5203)
104 Exercise/ (361135)
105 Exercise therapy/ (36134)
106 Motor activity/ (48554)
107 Physical fitness/ (39466)
108 Plyometric Exercise/ (1251)

109 Physical Conditioning, Human/ (328301)
110 Running/ (41876)
111 Jogging/ (2676)
112 Swimming/ (28297)
113 Walking/ (89415)
114 Resistance training/ (29337)
115 (exercise or exercising or exercises).ti,ab. (483516)
116 physical fitness.ti,ab. (15903)
117 physical conditioning.ti,ab. (1136)
118 physical activity.ti,ab. (205094)
119 (running or jog$ or swim$ or walk$).ti,ab. (362602)
120 (lifestyle$ or life style$).ti,ab. (215664)
121 Hyperlipidemias/dh, dt, pc, th [Diet Therapy, Drug Therapy, Prevention and Control, Therapy] (8010)
122 Dyslipidemias/dh, dt, pc, th (7401)
123 Hypercholesterolemia/dh, dt, pc, th (20252)
124 Lipid Metabolism Disorders/dh, dt, pc, th (255)
125 Hyperlipoproteinemias/dh, dt, pc, th (870)
126 Hypertriglyceridemia/dh, dt, pc, th (4645)
127 Hyperlipoproteinemia Type II/dh, dt, pc, th (2554)
128 Hyperlipidemia, Familial Combined/dh, dt, pc, th (231)
129 Hypobetalipoproteinemias/dh, dt, pc, th (27)
130 Abetalipoproteinemia/dh, dt, pc, th (76)
131 or/37-130 (5753126)
132 ae.fs. (1393106)
133 "Drug-Related Side Effects and Adverse Reactions"/ (234251)
134 Mortality/ (931614)
135 Morbidity/ (424660)
136 Death/ (293508)
137 mo.fs. (0)
138 (harm or harms or harmful or harmed).ti,ab. (222473)
139 (adverse adj (effect$ or event$ or outcome$)).ti,ab. (751087)
140 safety.ti,ab. (1119206)
141 overtreat$.ti,ab. (10861)
142 (death or deaths).ti,ab. (1536940)
143 drug-induced liver injury/ (2926)
144 drug-induced liver injury, chronic/ (2655)
145 Liver Neoplasms/ci (0)
146 Liver/de (0)
147 Liver failure/ci (0)
148 Liver failure, acute/ci (0)

149 (liver adj3 (injur$ or dysfunction$ or failure$)).ti,ab. (122517)
150 (Hepatic adj3 (injur$ or dysfunction$ or failure$)).ti,ab. (41251)
151 (transaminase adj3 (elevat$ or abnormal$ or dysfunction$)).ti,ab. (4906)
152 Liver enzyme$.ti,ab. (34583)
153 alanine transaminase.ti,ab. (10329)
154 alanine aminotransferase.ti,ab. (46813)
155 aspartate transaminase.ti,ab. (8078)
156 aspartate aminotransferase.ti,ab. (37082)
157 (AST or ALT).ti,ab. (109098)
158 Muscular Diseases/ci (0)
159 Myositis/ (22097)
160 Myositis.ti,ab. (18650)
161 Dermatomyositis/ (18238)
162 Dermatomyositis.ti,ab. (16274)
163 myositis ossificans.ti,ab. (1413)
164 Rhabdomyolysis/ (20991)
165 rhabdomyolysis.ti,ab. (13841)
166 myotoxicity.ti,ab. (1145)
167 myopathy.ti,ab. (35139)
168 muscle enzyme$.ti,ab. (2867)
169 (creatine adj3 (high or elevat$ or abnormal$)).ti,ab. (5965)
170 Myalgia/ (74414)
171 myalgia.ti,ab. (15917)
172 (Pain$3 or rash$2 or (skin adj (disease$1 or disorder$1 or reaction$1)) or pruritus or cellulitis or prurigo or paraesthesia or nose bleeding or headache$1 or migraine$1 or (stomach adj (ache$1 or complain$)) or ((GI or gastrointestinal or gastro-intestinal) adj symptom$1) or nausea or vomit$3 or constipat$ or bloat$ or gas or flatulen$ or gastroenteritis or loose stool$ or diarrh?ea or dyspep$ or (sleep adj (disturbance$ or disorder$)) or (muscle$ adj (ache$ or tender$ or complain$ or spasm$)) or proteinuria or weight gain or decreased appetite or intestinal obstruction or fatigue or pharyngitis or nasopharyngitis or accidental injur$3 or fever or flu syndrome or infection$ or influenza or toothache$1).ti,ab. (4894814)
173 or/132-172 (9343169)
174 exp adolescent/ or exp child/ or exp infant/ or (infant disease* or childhood disease*).ti,ab,kf. or (adolescen* or babies or baby or boy? or boyfriend or boyhood or child* or girl? or infant* or juvenil* or kid? or minors or minors* or neonat* or neonat* or newborn* or new-born* or paediatric* or peadiatric* or pediatric* or perinat* or preschool* or puber* or pubescen* or school* or teen* or toddler? or underage? or under-age? or youth*).ti,ab,kf. (5391215)
175 (systematic review or meta-analysis).pt. (0)
176 meta-analysis/ or systematic review/ or systematic reviews as topic/ or meta-analysis as

topic/ or "meta analysis (topic)"/ or "systematic review (topic)"/ or exp technology assessment, biomedical/ or network meta-analysis/ (679688)
177 ((systematic* adj3 (review* or overview*)) or (methodologic* adj3 (review* or overview*))).ti,ab,kf. (439120)
178 ((quantitative adj3 (review* or overview* or synthes*)) or (research adj3 (integrati* or overview*))).ti,ab,kf. (20092)
179 ((integrative adj3 (review* or overview*)) or (collaborative adj3 (review* or overview*)) or (pool* adj3 analy*)).ti,ab,kf. (59517)
180 (data synthes* or data extraction* or data abstraction*).ti,ab,kf. (54659)
181 (handsearch* or hand search*).ti,ab,kf. (14128)
182 (mantel haenszel or peto or der simonian or dersimonian or fixed effect* or latin square*).ti,ab,kf. (50576)
183 (met analy* or metanaly* or technology assessment* or HTA or HTAs or technology overview* or technology appraisal*).ti,ab,kf. (22114)
184 (meta regression* or metaregression*).ti,ab,kf. (19927)
185 (meta-analy* or metaanaly* or systematic review* or biomedical technology assessment* or bio-medical technology assessment*).mp,hw. (805097)
186 (medline or cochrane or pubmed or medlars or embase or cinahl).ti,ab,hw. (493677)
187 (cochrane or (health adj2 technology assessment) or evidence report).jw. (31947)
188 (comparative adj3 (efficacy or effectiveness)).ti,ab,kf. (27753)
189 (outcomes research or relative effectiveness).ti,ab,kf. (16882)
190 ((indirect or indirect treatment or mixed-treatment or bayesian) adj3 comparison*).ti,ab,kf. (8086)
191 (multi* adj3 treatment adj3 comparison*).ti,ab,kf. (442)
192 (mixed adj3 treatment adj3 (meta-analy* or metaanaly*)).ti,ab,kf. (260)
193 umbrella review*.ti,ab,kf. (2106)
194 (multi* adj2 paramet* adj2 evidence adj2 synthesis).ti,ab,kf. (35)
195 (multiparamet* adj2 evidence adj2 synthesis).ti,ab,kf. (22)
196 (multi-paramet* adj2 evidence adj2 synthesis).ti,ab,kf. (30)
197 or/175-196 (1076726)
198 36 and 131 and 173 and 174 and 197 (414)
199 36 and 131 and 174 and 197 (842)
200 198 or 199 (842)
201 limit 200 to yr="2015 -Current" (572)
202 remove duplicates from 201 (565)

Cochrane Library for systematic reviews

Date of search: 15.05.2024

Result: 57 records

ID	Search	Hits
#1	(hyperlipid*emi*:ti,ab,kw or dyslipid*emi*:ti,ab,kw or hypercholesterol*emi*:ti,ab,kw or hyperlipoprotein*emi*:ti,ab,kw or hypertriglycerid*emi*:ti,ab,kw or dysbetalipoprotein*emi*:ti,ab,kw or hypobetalipoproteinemi*:ti,ab,kw or abetalipoproteinemi*:ti,ab,kw)	23975
#2	(familial near/3 apolipoprotein):ti,ab,kw	5
#3	"heterozygous fh":ti,ab,kw or "homozygous fh":ti,ab,kw	64
#4	(lipid next disorder*):ti,ab,kw or (lipid near/3 dysfunction*):ti,ab,kw	232
#5	(high* or elevated or abnormal* or aberr*):ti,ab,kw near/3 (cholesterol or lipid* or LDL* or lipoprotein*):ti,ab,kw	18080
#6	(low* or decrease* or deficien* or abnormal* or aberr*):ti,ab,kw near/3 HDL*:ti,ab,kw	3531
#7	(cholesterol or lipid* or lipoprotein* or LDL* or HDL*):ti,ab,kw near/3 (detect* or measure* or check* or assess* or analyz* or analys* or test* or panel* or profile*):ti,ab,kw	22026
#8	(fasting or nonfasting or non-fasting or preprandial or pre-prandial or postprandial or post-prandial):ti,ab,kw next (lipid* or lipoprotein* or cholesterol):ti,ab,kw	1513
#9	#1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6 or #7 or #8	50370
#10	#9 with Publication year from 2015 to present, in Cochrane Reviews	5

Epistemonikos

Date of search: 15.05.2024

Result: 117 records

Search Strategy:

1 (title:(hyperlipid*emi*) OR abstract:(hyperlipid*emi*)) OR (title:(dyslipid*emi*) OR abstract:(dyslipid*emi*)) OR (title:(hypercholesterol*emi*) OR abstract:(hypercholesterol*emi*)) OR (title:(hyperlipoprotein*emi*) OR abstract:(hyperlipoprotein*emi*)) OR (title:(hypertriglycerid*emi*) OR abstract:(hypertriglycerid*emi*)) OR (title:(dysbetalipoprotein*emi*) OR abstract:(dysbetalipoprotein*emi*)) OR (title:(hypobetalipoproteinemi*) OR abstract:(hypobetalipoproteinemi*)) OR (title:(abetalipoproteinemi*) OR abstract:(abetalipoproteinemi*)) OR (title:((familial near/3 apolipoprotein)) OR abstract:((familial near/3 apolipoprotein))) OR (title:(heterozygous) OR abstract:(heterozygous)) OR (title:(homozygous) OR abstract:(homozygous)) (38,531)

2 (title:((p*ediatric OR newborn* OR child* OR infant* OR infancy OR neonat* OR

preschool* OR "early years" OR adolescen* OR teenage* OR teens OR preteen* OR youth OR "young people" OR girl* OR boy* OR juvenile* OR minors OR baby OR babies OR school* OR toddler*)) OR abstract:((p*ediatric OR newborn* OR child* OR infant* OR infancy OR neonat* OR preschool* OR "early years" OR adolescen* OR teenage* OR teens OR preteen* OR youth OR "young people" OR girl* OR boy* OR juvenile* OR minors OR baby OR babies OR school* OR toddler*))) (598,428)

3 (title:(pharma* OR pharmacotherap* non-pharmacotherap* OR drug* OR therap* OR treat* OR intervention* OR medication*) OR abstract:(pharma* OR pharmacotherap* non-pharmacotherap* OR drug* OR therap* OR treat* OR intervention* OR medication*)) OR (title:(statin* OR atorvastatin* OR fluvastatin* Iovastatin* OR pravastatin* OR simvastatin* OR rosuvastatin* OR ezetimibe*) OR abstract:(statin* OR atorvastatin* OR fluvastatin* Iovastatin* OR pravastatin* OR simvastatin* OR rosuvastatin* OR ezetimibe*)) OR (title:(behav* intervent* OR diet* OR diet* supplement* OR physical* activ* OR sport* OR train*) OR abstract:(behav* intervent* OR diet* OR diet* supplement* OR physical* activ* OR sport* OR train*)) (2,328,936)

4 1 AND 2 AND 3 (1,701)

5 limit 4 to (yr="2015 -2024"; publication type=”Systematic Review”) (117)

Anhang F: Eingeschlossene SÜ in der Bewertung für die PICO-Frage 3

1. Guirguis-Blake JM, Evans CV, Coppola EL, Redmond N, Perdue LA. Screening for Lipid Disorders in Children and Adolescents: Updated Evidence Report and Systematic Review for the US Preventive Services Task Force. JAMA. 2023;330(3):261-74.
2. Vuorio A, Kuoppala J, Kovanen PT, Humphries SE, Tonstad S, Wiegman A, et al. Statins for children with familial hypercholesterolemia. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2019;11(11):07.
3. Radaelli G, Sausen G, Cesa CC, Santos FS, Portal VL, Neyeloff JL, Pellanda LC. Statin Treatments And Dosages In Children With Familial Hypercholesterolemia: Meta-Analysis. Arquivos Brasileiros de Cardiologia. 2018;111(6):810-21.
4. Dombalis S, Nash A. The Effect of Statins in Children and Adolescents With Familial Hypercholesterolemia: A Systematic Review. Journal of Pediatric Health Care. 2021;35(3):292-303.
5. Anagnostis P, Vaitsi K, Kleitsioti P, Mantsiou C, Pavlogiannis K, Athyros VG, et al. Efficacy and safety of statin use in children and adolescents with familial hypercholesterolaemia: a systematic review and meta-analysis of randomized-controlled trials. Endocrine. 2020;69(2):249-61.
6. Shawish MI, Bagheri B, Musini VM, Adams SP, Wright JM. Effect of atorvastatin on testosterone levels. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2021;1:CD013211.
7. Khorshidi M, Hazaveh ZS, Alimohammadi-Kamalabadi M, Jamshidi S, Moghaddam OM, Olang B, et al. Effect of omega-3 supplementation on lipid profile in children and adolescents: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. Nutr J. 2023;22(1):9.
8. Radaelli G, Sausen G, Cesa CC, Portal VL, Pellanda LC. Secondary Dyslipidemia In Obese Children - Is There Evidence For Pharmacological Treatment? Arquivos Brasileiros de Cardiologia. 2018;111(3):356-61.

Anhang G: Referenzmatrix aus den eingeschlossenen SÜ zur Nutzenbewertung von Statinen bei der Behandlung von Lipidstörungen bei Kindern und Jugendlichen

Included SR / Primary studies in the SRs	Anagnostis 2020 (85)	Dombalis 2021 (152)	Guirguis-Blake 2023 (5)	Radaelli 2018 (151)	Vuorio 2019 (149)
Avis 2010 (161)	•	•	•	•	•
Braamskamp 2015 (156)	•		•	•	•
Clauss 2005 (157)	•	•	•	•	•
Couture 1998 (270)	•		•		•
de Jongh 2002 (158)	•	•	•	•	•
de Jongh 2002 (155)			•		•
de Jongh 2002 (271)					•
Dirisamer 2003 (272)		•			a)
Harada-Shiba 2016 (273)	•	•	a)		a)
Knipscheer 1996 (78)	•		•	•	•
Langslet 2016 (274)		•	a)		a)
McCrindle 2003 (159)	•	•	•	•	•
Rodenburg 2006 (275)				•	c)
Stein 1999 (160)	•	•	•	•	•
van der Graaf 2006 (276)		•			a)
van der Graaf 2008 (169)			•	•	b)
Wiegman 2004 (79)	•	•	•	•	•

• Study was included in the respective systematic review

a), b), c) Study was excluded (based on full-text assessment) from the respective systematic review due to the following reasons:

a) study design – clinical trial without concurrent control group
b) mixed intervention – statin plus other medication (i.e. ezetimibe)
c) analysis based on the data from the same population as in other included study

Anhang H: Matrix der patientenrelevanten Endpunkte für FH in den eingeschlossenen SÜ

Intervention / Systematic review	Benefits of intervention										Harms of intervention [b]												
	Incidence of CVD events (i.e. MI, CVD mortality, all cause-mortality) [a]	Lipid concentrations [b]							Atherosclerosis markers [b]		Total AEs	Tanner stage≥ 1 level	Liver dysfunction		Myopathy	Hormo-nal AE	Musculo skeletal AEs	New onset diabetes	GI AEs	Derma AEs	Oth. AEs	With-drawal due to AEs
		TC	LDL-C	HDL-C	Non-HDL-C	Trigly-cerides	LDL-C goal	APOB	cIMT	Endothelial function			AST > 3xULN	ALT > 3xULN	CK > 10xULN							
Statins (all types)																						
Guirguis-Blake 2023 (5)	–	●	●	●	–	○	○	–	–	–	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Vuorio 2019 (149)	–	●	●	●	–	●	–	–	●	●	●	●	●	●	●	–	–	–	–	–	–	–
Radaelli 2018 (151)	–	●	●	●	–	–	–	●	–	–		–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–
Shawish 2021 (150)	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–		–	–	–	–	– [c]	–	–	–	–	–	–
Non-statins intervention																						
Bile acid sequestrants vs placebo																						
Guirguis-Blake 2023 (5)	–	○	○	○	○	○	○	–	–	–	○	–	–	–	–	–	○	–	○	–	○	○
Ezetimibe vs placebo																						
Guirguis-Blake 2023 (5)	–	●	●	●	●	●	●	–	–	–	○	–	●	●	–	–	○	–	○	○	○	○
PCSK9 inhibitor vs placebo																						
Guirguis-Blake 2023 (5)	–	–	●	–	●	–	●	–	○	–	○	–	–	●	–	–	○	○	○	–	○	○
Fibrate [d] vs placebo																						
Guirguis-Blake 2023 (5)	–	●	–	●	–	●	–	–	–	–	○	–	–	●	–	–	–	–	–	–	–	–
Combination drug therapy (simvastatin + ezetimibe) vs single drug																						
Guirguis-Blake 2023 (5)	–	●	●	●	●	●	●	–	–	–	○	–	–	●	–	–	○	–	○	○	○	○
Behavioral intervention (1 in-person 60-min individual session with dietitian and 4 email or telephone follow-up sessions over 12 weeks) vs Waitlist (Waitlist to receive the intervention at the end of the 12-week study period and received usual care, which comprised an annual outpatient lipid clinic appointment)																						
Guirguis-Blake 2023 (5)	–	●	●	●	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–
Supplement intervention																						
Plant sterol spreads (15-20g/d of spreads) vs placebo																						
Guirguis-Blake 2023 (5)	–	●	●	●	–	●	–	–	–	–	○	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–
Omega-3 fatty acids vs placebo																						
Guirguis-Blake 2023 (5)	–	●	●	●	–	●	–	–	–	–	○	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–
Combination plant sterol-omega 3 fatty acid vs placebo																						
Guirguis-Blake 2023 (5)	–	●	●	●	–	●	–	–	–	–	○	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–

• *Evidence was summarized quantitatively in this report, pooled effect estimates available*
○ *Evidence was summarized in this report, no meta-analysis performed / narrative summary*
– *Evidence was not summarized in this report /outcomes not reported in the included primary studies*
a) Critical outcomes
b) Important outcomes
c) planed investigated outcomes, but no studies in children and adolescents were included
d) Fibrate is not available in the U.S and is not FDA approved

Abbreviations:
AEs: Adverse event; ALT : Alanine aminotransferase; APOB: Apolipoprotein B; AST : Aspartate transaminase; cIMT: carotid intima-media thickness; CK : Creatine Kinase; CVD : Cardiovascular disease; d: day; FH: Familial hypercholesterolemia; g: gram(s); GI: Gastrointestinal; HDL-C: High-density lipoprotein cholesterol; LDL-C: Low-density lipoprotein cholesterol; MI: Myocardial infarction; Oth: Other; PCSK9: Proprotein convertase subtilisin/Kexin type 9; TC: Total cholesterol ; TG: Triglyceride ; ULN: Upper limit of normal;

Anhang I: Matrix der patientenrelevanten Endpunkte für MFD in den eingeschlossenen SÜ

Intervention / Systematic review	Benefits of intervention										Harms of intervention [b]											
	Incidence of CVD events (i.e. MI, CVD mortality, all cause-mortality) [a]	Lipid concentrations [b]							Atherosclerosis markers [b]		Total AEs	Tanner stage≥ 1 level	Liver dysfunction		Myopathy	Hormo-nal AE	Musculo skeletal AEs	New onset diabetes	GI AEs	Derma AEs	Oth. AEs	With-drawal due to AEs
		TC	LDL-C	HDL-C	Non-HDL-C	Trigly-cerides	LDL-C goal	APOB	cIMT	Endothelial function			AST > 3xULN	ALT > 3xULN	CK > 10xULN							
Behavioral intervention																						
Guirguis-Blake 2023 (5)	–	●	●	●	–	●	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	○	–
Supplement intervention																						
Flaxseed (30g/d) vs placebo																						
Guirguis-Blake 2023 (5)	–	●	●	●	–	●	–	–	–	–	●	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	●
Fish oil (4g/d) vs placebo																						
Guirguis-Blake 2023 (5)	–	●	●	●	–	●	–	–	–	–	●	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	●

● *Evidence was summarized quantitatively in this report, pooled effect estimates available*
○ *Evidence was summarized in this report, no meta-analysis performed / narrative summary*
– *Evidence was not summarized in this report /outcomes not reported in the included primary studies*
a) Critical outcomes
b) Important outcomes

Abbreviations:
AEs: Adverse event; ALT : Alanine aminotransferase; APOB: Apolipoprotein B; AST : Aspartate transaminase; cIMT: carotid intima-media thickness; CK : Creatine Kinase; CVD : Cardiovascular disease; d: day; FH: Familial hypercholesterolemia; g: gram(s); GI: Gastrointestinal; HDL-C: High-density lipoprotein cholesterol; LDL-C: Low-density lipoprotein cholesterol; MFD: Multifactorial dyslipidemia; MI: Myocardial infarction; Oth: Other; PCSK9: Proprotein convertase subtilisin/Kexin type 9; TC: Total cholesterol ; TG: Triglyceride ; ULN: Upper limit of normal;

Anhang J: Matrix der patientenrelevanten Endpunkte für MFD/FH in den eingeschlossenen SÜ

Intervention / Systematic review	Benefits of intervention										Harms of intervention [b]											
	Incidence of CVD events (i.e. MI, CVD mortality, all cause-mortality) [a]	Lipid concentrations [b]							Atherosclerosis markers [b]		Total AEs	Tanner stage≥ 1 level	Liver dysfunction		Myopathy	Hormo-nal AE	Musculo skeletal AEs	New onset diabetes	GI AEs	Derma AEs	Oth. AEs	With-drawal due to AEs
		TC	LDL-C	HDL-C	Non-HDL-C	Trigly-cerides	LDL-C goal	APOB	cIMT	Endothelial function			AST > 3xULN	ALT > 3xULN	CK > 10xULN							
Supplement intervention																						
Omega3 (DHA+EPA or DHA) vs Placebo																						
Guirguis-Blake 2023 (5)	–	●	●	●	–	●	–	–	–	–	○	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–
Khorshidi 2023 (153)	–	●	●	●	–	●	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–
Glucomannan vs Placebo/Usual care																						
Guirguis-Blake 2023 (5)	–	●	●	●	●	●	–	–	–	–	○	–	–	–	–	–	–	–	●	–	●	○
Hempseed oil vs Usual care																						
Guirguis-Blake 2023 (5)	–	●	●	●	●	●	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–
Hazelnut with or without skin vs Usual care																						
Guirguis-Blake 2023 (5)	–	●	●	●	●	●	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–
Psyllium fiber vs Placebo																						
Guirguis-Blake 2023 (5)	–	●	●	●	–	●	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	●	–	–	–
Probiotic vs Placebo																						
Guirguis-Blake 2023 (5)	–	●	●	●	–	●	–	–	–	–	○	–	–	–	–	–	–	–	●	–	–	–

● *Evidence was summarized quantitatively in this report, pooled effect estimates available*
○ *Evidence was summarized in this report, no meta-analysis performed / narrative summary*
– *Evidence was not summarized in this report /outcomes not reported in the included primary studies*
a) Critical outcomes
b) Important outcomes

Abbreviations:
AEs: Adverse event; ALT : Alanine aminotransferase; APOB: Apolipoprotein B; AST : Aspartate transaminase; cIMT: carotid intima-media thickness; CK : Creatine Kinase; CVD : Cardiovascular disease; d: day; FH: Familial hypercholesterolemia; g: gram(s); GI: Gastrointestinal; HDL-C: High-density lipoprotein cholesterol; LDL-C: Low-density lipoprotein cholesterol; MFD: Multifactorial dyslipidemia; MI: Myocardial infarction; Oth: Other; PCSK9: Proprotein convertase subtilisin/Kexin type 9; TC: Total cholesterol ; TG: Triglyceride ; ULN: Upper limit of normal;

Anhang K: Charakteristika der in der Bewertung zu patientenrelevanten Endpunkten eingeschlossenen Primärstudien bei Kindern und Jugendlichen mit FH (aus Vuorio 2019 (91) und Guirguis-Blake 2023 (5) übernommen)

Study	Study design	Location & period	Intervention, N	Comparation, N	Treatment goal	Duration of follow-up	Inclusion criteria	Exclusion criteria	Brief population description	Outcomes
Statins vs placebo in pediatric patients with FH										
Avis 2010 (161)	RCT	Multi-national (20 centers) 2006-2008	Rosuvastatin 20 mg/d (N=45) Rosuvastatin 10 mg/d (N=44) Rosuvastatin 5 mg/d (N=42)	Placebo (N=46)	LDL-C <110 mg/dL	12 wk.	Age 10-17y, HeFH, Tanner stage≥II, females at least 1-year post-menarche **Diagnosis:** genetic test or fasting LDL-C≥190 mg/dL or LDL-C>160 mg/dL and early CVD in family or patient had ≥2 other risk factors for CVD **Run-in:** 6-wk diet-only run-in	Not reported	Mean age (range): 14y (10-17y), 45% females Mean fasting LDL-C: 233 mg/dL	LDL-C TC HDL-C TG ASAT ALAT CK Myopathy: myalgia Adverse events
Braamskamp 2015 (156)	RCT	Multi-national (10 centers), 2012-2014	Pitavastatin 1 mg/d (N=26) Pitavastatin 2 mg/d (N=26) Pitavastatin 4 mg/d (N=24)	Placebo (N=27)	LDL-C≤130 mg/dL; ideal goal 110mg/dL	12 wk.	Age 6-17y, HeFH **Diagnosis:** genetic defect or LDL-C≥160 mg/dL, or LDL-C>130 mg/dL and male, early CVD in family, HDL-C<45 mg/dL, TG>150 mg/dL, Lp(a)>75 nmol/L, type 2 diabetes mellitus diagnosed and blood pressure>95th percentile for age and height.	Not reported	Mean age (range): 11y (6-17), 55% females Mean fasting LDL-C: 234 mg/dL	LDL-C TC HDL-C TG ASAT ALAT CK Myopathy: myalgia

Study	Study design	Location & period	Intervention, N	Comparation, N	Treatment goal	Duration of follow-up	Inclusion criteria	Exclusion criteria	Brief population description	Outcomes
							Run-in: 5-wk diet-only run-in			
Clauss 2005 (157)	RCT	USA (12 centers), 1999-2000	Lovastatin 40 mg/d (N=35) (started with 20mg for 4 wk., then increased to 40 mg)	Placebo (N=19)	Not reported	24 wk.	Age 10-17y, female, LDL-C 160-400 mg/dL on diet and TG<350 mg/dL, postmenarchal>1y **Diagnosis:** 1 parent with FH; LDL-C 160-400 mg/dL and TG<350 mg/dL **Run-in:** diet/placebo run-in for 4 wk.	Pregnancy; under/-overweight; HoFH; dyslipidemia I, III-V; DM, hypothyroidism; renal disorder; certain medication (immune-suppressants, corticosteroids, cytochrome P-450 inhibitors)	Mean age (range): 15y (10-18), 100% females Mean fasting LDL-C: 211 mg/dL	LDL-C TC HDL-C TG Adverse effects: menstrual disorder, GI (abdominal pain, diarrhea, nausea, vomiting)
Couture 1998 (270)	RCT	Canada (1 center), time period not reported	Simvastatin 20 mg daily (N=47)	Placebo (N=16)	Not reported	6 wk.	Age<18y; HeFH; LDL-C>95th percentile on diet **Diagnosis:** Plasma LDL-C>95th percentile for age and sex while on lipid-lowering diet; all had genetic confirmation **Run-in:** 4 wk-placebo run-in, All lipid lowering medications discontinued 6 wk. prior to run-in. AHA Phase I diet with focus on unrestricted daily caloric	DM; anorexia; kidney, liver or thyroid disorder; delayed puberty	Mean age (range): 13y (8-17), 41% females Mean fasting LDL-C: 223 mg/dL	LDL-C TC HDL-C TG

Study	Study design	Location & period	Intervention, N	Comparation, N	Treatment goal	Duration of follow-up	Inclusion criteria	Exclusion criteria	Brief population description	Outcomes
							intake depending on age and physical activity			
de Jongh 2002 (158) (a)	RCT	Multi-national (9 centers), time period not reported	Simvastatin 10-40 mg/d (N=101)	Placebo (N=64)	Not reported	24 and 48 wk.	Age≤18y, HeFH, LDL-C>158mg/dL, genetic diagnosis or family history of high LDL-C **Diagnosis**: 1 parent clinical FH, LDL-C >158 mg/dL **Run-in:** 4 wk diet and placebo run-in	smoking; vasoactive medication; serious illness; DM	Mean age (range): 14y (10-17), 43% females Mean fasting LDL-C: 208 mg/dL	LDL-C TC HDL-C TG FMD CRP ASAT ALAT CK Adverse effects: Tanner staging, myalgia, GI (abdominal pain, constipation, cold sore, pruritic, headache
Knipscheer 1996 (78)	RCT	Nether-lands, time period not reported	Pravastatin 5 mg daily (N=17) Pravastatin 10 mg daily (N=18) Pravastatin 20 mg daily (N=18)	Placebo (N=18)	LDL-C<95th percentile for sex and age	12 wk.	Age 8-16y; HeFH (LDL-C> 95th percentile on diet; hyper-cholesterolemia (HC) or early atherosclerosis in family) **Diagnosis**: Plasma LDL-C>95th percentile for age and sex on diet; HC present in siblings, parents, or grandparents, or clinical manifestations of premature atherosclerosis	Major surgery within 3 mo.; drugs interfering with lipid metabolism; liver or renal dysfunction	Mean age (range): 12y (8-16), 65% females Mean fasting LDL-C: 247 mg/dL	LDL-C TC HDL-C TG ASAT ALAT CK Adverse effects: myalgia, ACTH, cortisol, TSH, GI (abdominal pain, diarrhea), rash, headache

Study	Study design	Location & period	Intervention, N	Comparation, N	Treatment goal	Duration of follow-up	Inclusion criteria	Exclusion criteria	Brief population description	Outcomes
							<50 y in 1st or 2nd degree relatives. **Run-in:** diet + placebo for 8 wk.			
McCrindle 2003 (159)	RCT	Multi-national (20 centers), time period not reported	Atorvastatin 10-20 mg/d (N=140); median 20 mg/d, increased to 20mg if LDL-C ≥130mg/dL at 4 wk.	Placebo (N=47)	Dose titrated to 20 mg/d at week 4 in patients not achieving LDL-C≤130 mg/dL	26 wk.	Age 10-17y; HeFH or plasma LDL-C≥190 mg/dL or plasma LDL-C≥160 mg/dL with HC or early atherosclerosis in family; Tanner stage≥II; LDL-C≥160 mg/dL on diet during baseline phase **Diagnosis**: FH or severe HC and plasma LDL-C ≥190 mg/dL or plasma LDL-C≥160 mg/dL and a positive family history of FH or documented premature CVD in a 1st or 2nd degree relative **Run-in:** washout for 4 wk. before the trial; placebo/diet run-in for 4 wk.	Premenarchal; pregnancy; under or overweight; liver or kidney disorder; HoFH; other clinical trial; hypersensitivity to statins	Mean age (range): 14y (10-17), 31% females Mean fasting LDL-C: 222 mg/dL	LDL-C TC HDL-C TG ALAT ASAT Adverse effects: Puberty (Tanner staging), GI (Abdominal pain), fever, headache
Stein 1999 (160)	RCT	USA & Finland (14 centers), 1990-1994	Lovastatin 10-40 mg/d (N=63)	Placebo (N=59)	Not reported	24 and 48 wk.	Age 10-17y; LDL-C LDL-C≥189-503 mg/dL on diet and ≥1 parent with LDL-C ≥189 mg/dL; or LDL-C ≥220-503 mg/dL on diet and a parent died of CAD; (Tanner	Delayed puberty; under/overweight; HoFH; secondary hyperlipidemia; TG disorders	Mean age (range): 13y (10-17), 0% females	LDL-C TC HDL-C TG ALAT > 3 x ULN ASAT > 3 x ULN

Study	Study design	Location & period	Intervention, N	Comparation, N	Treatment goal	Duration of follow-up	Inclusion criteria	Exclusion criteria	Brief population description	Outcomes
							> I required later by FDA > 8 participants needed to discontinue) **Diagnosis**: LDL-C≥189 to 503 mg/dL on diet and ≥1 parent LDL-C ≥189 mg/dL; or if LDL-C≥220 to 503 mg/dL an CAD death in 1 parent **Run-in:** diet for 4 months; placebo run-in for 4 weeks		Mean fasting LDL-C: 250 mg/dL	CK > 10 x ULN Adverse effects: arthropathy, myalgia, GI (abdominal pain, diarrhea, gastro-enteritis)
Wiegman 2004 (79)	RCT	Nether-lands (1 center), 1997-2001	Pravastatin 20-40 mg/d (N=104)	Placebo (N=107)	Not reported	104 wk.	Age 10-17y; female; 1 parent with FH and 2 fasting samples with LDL-C≥155 mg/dL on diet; TG <350 mg/dL; postmenarchal>1y **Diagnosis:** molecular diagnosis in parent and LDL-C≥155 mg/dL **Run-in:** 12 wk fat-restricted diet	Pregnancy; under/ overweight; HoFH; dyslipidemia I, III-V; DM, hypothyroidism; renal disorder; certain medication (immune-suppressants, corticosteroids, cytochrome P-450 inhibitors)	Mean age (range): 13y (8-18), 53% females Mean fasting LDL-C: 238 mg/dL	LDL-C TC HDL-C TG ALAT>3xULN ASAT>3xULN CPK>4xULN IMT Puberty (Tanner staging)
Bile acid sequestrants vs placebo in pediatric patients with FH										
Tonstad1996 (163)	RCT	Norway, not reported	Choles-tryamine 8 mg/d (N=36)	Placebo (N=36)	Not reported	52 wk.	Aged 6 to 11 years with FH in Tanner's stage 1 **Diagnosis:** TC >260 mg/dL and TG <200 mg/dL, if one parent	Secondary hyperlipidemia	Mean age (range): 8 (6-11), 39% females	TC LDL HDL TG Adverse effects in GI (abdominal pain,

Study	Study design	Location & period	Intervention, N	Comparation, N	Treatment goal	Duration of follow-up	Inclusion criteria	Exclusion criteria	Brief population description	Outcomes
							had baseline TC ≥300 mg/dL and TG <200 mg/dL, or tendon xanthoma, and if autosomally dominant inheritance of HC was present in other members of the pedigree **Run-in:**1-week buildup phase of 4 mg/day; 1 year of a low-fat and low-cholesterol diet		Mean fasting LDL-C (mg/dL): Not reported Mean fasting TC: 320mg/dL	diarrhea, intestinal obstruction, nausea, vomiting), headache
Tonstad1996 b (164)	RCT	Norway, not reported	Colestipol 10 g QD or 5 g BID (N=33)	Placebo (N=33)	Not reported	8 wk.	Aged 10 -16 years with FH **Diagnosis**: TC ≥300 mg/dL and tendon xanthoma in one or both parents and in relatives in a manner compatible with autosomal dominant inheritance, or on the detection of an LDL-C receptor mutation. **Run-in:** 6-week stabilization phase after discontinuation of any bile acid binding resins and dietary instructions.	Bile acid-binding resins, low cholesterol at randomization	Mean age (range): 13 (10-16), 44% females Mean fasting LDL-C: 245 mg/dL	TC LDL-C HDL-C TG Apo B Florate Adverse effects: GI (constipatio, flatulence)

Study	Study design	Location & period	Intervention, N	Comparation, N	Treatment goal	Duration of follow-up	Inclusion criteria	Exclusion criteria	Brief population description	Outcomes
Stein 2010 (162)	RCT	Multinational (41 centers), 2005-2007	Colesevelam 3.75 g/d (N=64) Colesevelam 1.875 g/d (N=65)	Placebo (N=65)	LDL-C <110 mg/dL	8 wk.	Aged 10-17 y with FH **Diagnosis**: LDL-C >160 mg/dL or >130 mg/dL on stable NCEP diet and stable statin therapy **Run-in:** Step 1 diet during run-in period.	No serious concomitant conditions	Mean age (range): 14 y (10-17), 37% females Mean fasting LDL-C: 199 mg/dL	LDL-C TC TG HDL-C Non-HDL-C Apo A-1 Apo B Adverse effects: GI (diarrhea, abdominal pain, nausea,vomiting, myalgia, headache
Ezetimibe vs placebo										
Kusters 2015 (165)	RCT	Multinational (29 centers), 2009-2012	Ezetimibe 10 mg/d (N=93)	Placebo (N=45)	Not reported	12 wks	Aged 6-10 y with heterozygous FH or nonFH (LDL-C >160 mg/dL while on a lipid-lowering diet for ≥3 months) **Diagnosis** : Clinical criteria for heterozygous FH included LDL-C >189 to <400 mg/dL with a family history of HC consistent with dominant autosomal transmission, or LDL-C >159 to <400 mg/dL and at least 1 of the following: (1) genotype confirmed heterozygous FH; (2) at least 1 biological parent	Pregnant, congenital cardiac disorder, HoFH, HIV	Mean age (range): 8y (6-11), 57% females, 91% FH; 9% MFD Mean fasting LDL-C 227 mg/dL	LDL-C TC Apo B HDL-C TG Adverse effects: GI (abdominal pain, diarrhea), myopathy, fever, hypersensitivity

Study	Study design	Location & period	Intervention, N	Comparation, N	Treatment goal	Duration of follow-up	Inclusion criteria	Exclusion criteria	Brief population description	Outcomes
							with genotype-confirmed heterozygous FH and a historic untreated LDL-C of >159 mg/dL; (3) ≥1 biological parent with untreated LDL-C value ≥210 mg/dL not associated with a disorder known to elevate LDL-C; or (4) tendinous xanthomas not associated with a disorder known to elevate LDL-C. Clinical criteria for primary nonFH was an LDL-C >159 to <400 mg/dL and a clinical diagnosis of primary nonFH **Run-in:** 5 wk placebo run-in with Step 2 diet stabilization			
PCSK9 inhibitor (Evolocumab) vs placebo										
Santos 2020 (168)	RCT	Multi-national (47 centers) 2016-2019	Evolocumab (420 mg) by monthly sub-cutaneous injections (N=104)	Placebo (N=53)	LDL-C <130mg/dL >50% LDL-reduction LDL-C <100mg/dL	24 wk.	Age 10-17 years with heterozygous FH and received ≥4 wks of stable lipid-lowering therapy **Diagnosis**: Heterozygous FH diagnosed by genetic testing or applicable clinical diagnostic criteria (Simon Broome	Type 1 diabetes, or type 2 diabetes that is or poorly controlled; Uncontrolled hyperthyroidism or hypothyroidism; Cholesterylester transfer protein (CETP) inhibitor in the last 12 months, or mipomersen or	Mean age (range): 14 (10-17), 56% females Mean fasting LDL-C: 184 mg/dL	TC LDL-C HDL-C Non-HDL-C TG Apo B ALT Adverse effects: GI (constipation); fever; headache

Study	Study design	Location & period	Intervention, N	Comparation, N	Treatment goal	Duration of follow-up	Inclusion criteria	Exclusion criteria	Brief population description	Outcomes
							Register Group, the Dutch Lipid Clinic Network, or MEDPED) **Run-in:** 4 wks stable lipid-lowering therapy Per inclusion criteria, all subjects on low-fat diet (not otherwise specified).	lomitapide in the last 5 months; Previously received evolocumab or any other investigational therapy to inhibit proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9); Lipid apheresis within the last 12 weeks prior to screening; Homozygous FH		
PCSK9 inhibitor (Alirocumab) vs placebo										
Santos 2024 (167)	Phase 3, RCT double-blind	24 countries, from May 31, 2018 to August 5, 2022	Alirocumab Q2W: dosing every 2 weeks, N=49 Q4W: dosing every 2 weeks, N=52	Placebo Q2W: N=25 Q4W: N=27	LDL-C <130 mg/dL or ≥50% reduction of LDL-C baseline	24-week double-blind period	Patients aged 8 to 17 years with inadequately controlled HeFH (LDL-C ≥130 mg/dL) despite treatment with optimal statin dose (or non-statin LLT, if statin intolerant), with or without other LLT, for at least 4 weeks **Diagnosis:** HeFH diagnosis was confirmed by genotyping or Simon Broome criteria **Run-in**: Statins or non-statin LLT if statin intolerant	Patients <25 kg in body weight, aged 8 to 9 years and not at Tanner Stage 1, or aged 10 to 17 years and not at Tanner Stage 2 or higher; Secondary hyperlipidemia, homozygous FH, prior lipid apheresis within 2 months of screening, uncontrolled diabetes, thyroid disease or hypertension, severe kidney impairment, abnormal liver	Mean age 12.9 years (range 8-17) 87 (56.9%) females of 153 patients Baseline mean LDL-C: **Q2W:** I: 169.69 mg/dL (±46.74) C: 175.29 mg/dL (±50.23) **Q4W:**	Primary endpoints: LDL-C to week 24 Secondary endpoints: LDL-C to week 12, other biomarkers (Apolipoprotein B, Non–HDL-C, TC, Lp(a), HDL-C, TG, Apolipoprotein A1) to week 12 and to week 24 AEs and SAEs, development parameters, assessment for cognitive function,

Study	Study design	Location & period	Intervention, N	Comparation, N	Treatment goal	Duration of follow-up	Inclusion criteria	Exclusion criteria	Brief population description	Outcomes
								function, or CK>3ULN.	I: 176.79 mg/dL (±53.93) C: 176.57 mg/dL (±49.01)	Tanner stage, hs-CRP
Fibrate vs placebo										
Wheeler 1985 (166)	double-blind, cross-over controlled trial	UK, time not reported	Bezafibrate 10-20 mg/kg/day BID (N=14)	Placebo (N=14)	Not reported	13 wks	Aged 4-15 y with FH **Diagnosis**: TC >269 mg/dL, heterozygous FH type IIa pattern on lipoprotein electrophoresis, and normal fasting TG (<1.5 mmol/L), with either similar lipoprotein abnormalities in one of the parents, or where a parent had died of premature CHD, a similar lipid abnormality in another close relative **Run-in**: not reported	Not reported	Mean age (range): 11 (4-15), 57% females Mean fasting LDL-C (mg/dL): Not reported Mean fasting TC: 359 mg/dL	TC HDL-C TG ALT Adverse effects: No significant reported
Combination drug therapy (simvastatin + ezetimibe) vs single drug										
van der Graaf 2008 (169)	RCT	Multi-national, time not reported	Simvastatin 10–40 mg/d simvastatin + ezetimibe 10-mg/d (N=126)	Simvastatin 10-, 20-, or 40-mg/d simvastatin and placebo for 6 weeks, followed by 27 weeks of simvastatin 40-	Acceptable LDL-C goal of <130 mg/dL; ideal goal of <110 mg/dL	33 wk.	Male and postmenarchal female adolescents 10-17 years and Tanner stage ≥2 **Diagnosis**: Genotype confirmed FH and LDL-C >159 mg/dL and <400 mg/dL or LDL-C >159 mg/dL	Delayed puberty, sensitivity to simvastatin and/or ezetimibe, HIV positive, undergoing LDL apheresis or plasma apheresis	Mean age (range): 14 (10-17), 43% females Mean fasting LDL-C (mg/dL): 222	TC LDL-C HDL-C Non HDL-C TG ApoB Adverse effects: GI (abdominal pain,

Study	Study design	Location & period	Intervention, N	Comparation, N	Treatment goal	Duration of follow-up	Inclusion criteria	Exclusion criteria	Brief population description	Outcomes
				mg/d and placebo (N=126)			and <400 mg/dL and at least 1 parent with genotype-confirmed FH and historical untreated LDL-C >159 mg/dL; or LDL-C>159 mg/dL and <400 mg/dL and at least 1 parent with untreated LDL-C of at least 210 mg/dL **Run-in:** not reported			diarrhea, nausea, vomiting), ALT, mialgia, acne, headache, sexual maturation
Behavioral intervention vs usual care										
Kinnear 2020 (170)	RCT	US, 2018-2019	1 in-person 60-min individual session with dietitian and email or telephone follow-up sessions over 12 weeks (n=10)	Waitlist to receive the intervention at the end of the 12-week study period and received usual care, which comprised an annual outpatient lipid clinic appointment. (N=12)	Not reported	12 wk.	Aged 10-18 y with FH **Diagnosis:** genetic diagnosis of FH	Not explicitly mentioned	Mean age (range): 14 (10-18), 50% females Mean fasting LDL-C: 127 mg/dL	TC LDL-C HDL-C Adverse effects: no significant mentioned
Plant sterol spreads (15-20g/d of spreads) vs placebo										
de Jongh 2003 (174)	Randomized crossover	Netherlands, 2003	Plant sterols 15g/d (N=41)	Placebo (N=41)	Not reported	4 wk.	Prepubertal heterozygous FH children between 5 and 12 years of age	Post menarche in girls; boys with a Tanner stage 1; smoking; current use of any	Mean age (range): 9y (5-12), 51% females	TC LDL-C HDL-C TG Adverse effects:

Study	Study design	Location & period	Intervention, N	Comparation, N	Treatment goal	Duration of follow-up	Inclusion criteria	Exclusion criteria	Brief population description	Outcomes
							Diagnosis: Plasma LDL-C >95th percentile; family history of hyperlipidemia with LDL-C >95th percentile before treatment or a personal diagnosis of FH (mutation in the LDL-C receptor gene) **Run-in**: 2 mo compliance with low-saturated-fat, low cholesterol diet (Step I)	vasoactive medications or dietary supplements; and concomitant conditions such as serious illness, hypertension or diabetes mellitus.	Mean fasting LDL-C: 219 mg/dL	No significant reported
Amundsen 2002 (173)	Randomized crossover	Norway, 2002	Plant sterols 20g/d (N=41)	Placebo (N=41)	Not reported	8 wk.	Children and adolescents aged 7-12 years with FH **Diagnosis:** family history of hyperlipidemia or a personal diagnosis of FH (mutation) **Run-in**: 3 wk run-in of control spread in small tubs of 20 g; A compliance rate of 50% was required for the subjects to continue in the study. AHA Step I diet	Not reported	Mean age (range): 10y (7-13), not reported % females Mean fasting LDL-C: 208 mg/dL	TC LDL-C HDL-C TG Apo A Apo B ALT, AST Adverse effects: No significant reported
DHA vs placebo										
Engler 2005 (171)	Randomized crossover	US, 2005	DHA 1.2 g/d (N=20)	Placebo (N=20)	Not reported	6 wk.	Children 8-21 years with FH or familial combined hypercholesterolemia	Systemic illness with or without secondary	Mean age (range): 9-19y, 45% females	TC LDL-C HDL-C

Study	Study design	Location & period	Intervention, N	Comparation, N	Treatment goal	Duration of follow-up	Inclusion criteria	Exclusion criteria	Brief population description	Outcomes
							Diagnosis: LDL-C >130 mg/dL and a parent with FH or familial combined hyperlipidemia (LDL-C >130 mg/dL and/or TG >150 mg/dL, and a parent with 1 of these phenotypes) **Run-in**: Washout and run-in before 2nd intervention periods; Nutrition counseling based on NCEP II diet and food guide pyramid	hyperlipidemia and current smoking	Mean fasting LDL-C: 214 mg/dL	TG Adverse effects: No significant reported
Rapeseed margarine + sitosterol ester vs placebo										
Gylling 1995 (172)	Randomized crossover	Finland, 1995	Rapeseed margarine + sitostanol ester 3g/d (N=14)	Placebo (N=14)	Not reported	6 wk.	Children and adolescents 2-15y with heterozygous FH **Diagnosis:** Primarily by DNA technique **Run-in**: None; all families had been on low animal-fat, low cholesterol diet for years prior	No specific exclusion criteria reported	Mean age (range): 9y (2-15), 50% females Mean fasting LDL-C (mg/dL): Not reported Mean fasting TC: 297 mg/dL	TC LDL-C HDL-C TG Adverse effects: No significant reported

Abbreviation: wk: week(s); y: year(s); mo: month(s); HC: hypercholesterolemia

Anhang L: Charakteristika der in der Bewertung zu patientenrelevanten Endpunkten eingeschlossenen Primärstudien bei Kindern und Jugendlichen mit MFD (aus Guirguis-Blake 2023 (5) übernommen)

Study	Study design	Location & period	Intervention, N	Comparation, N	Treatment goal	Duration of follow-up	Inclusion criteria	Exclusion criteria	Brief population description	Outcomes
Behavioral intervention										
DISC Collaborative Research Group 1995 (175, 177)	RCT	US, 1988-1990	19 min, individual sessions with case manager; 31 min group sessions with dietitian, behaviorists, and health educators for 7 years (N=334)	Parents or guardians informed that child's blood cholesterol level was high; no specific recommendations to see their physician were given. (N=329)	Not reported	156 wk and 385 wk	Children aged 7-10 years, Tanner stage 1, with LDL-C between ≥80th (≥111.5 mg/dL for males and ≥117.5 mg/dL for females) and <98th (<164.5 mg/dL for males and females) for age and sex specific percentiles **Diagnosis of MFD:** LDL-C ≥80th and <98th percentiles for age and sex	Not reported	Mean age (range): 9 (7-10), 45% females Mean fasting LDL-C: 131 mg/dL Mean fasting TG: 80 mg/dL	TC LDL-C HDL-C TG Serum ferritin, retinol, zinc, Albumin, Red cell folate Adverse effects: Anxiety, suicidal ideation, self harm, depression
Shannon 1994 (176)	RCT	UK, 1990-1992	IG1: 10 audiotape storybooks, paper-pencil activities and manual with parent (N=92) IG2: One 45- to 60-minute counseling sessions with dietitian (N=90)	Received no educational information or materials (N=89)	Not reported	52 wk	Children aged 4-10 years with MFD **Diagnosis of MFD:** Initial screening TC > 176 mg/dL; subsequent mean fasting LDL-C for males between 107 to 164 mg/dL and for females between 112 to 164 mg/dL	Not reported	Mean age (range): 6y (4-10), 50% females Mean fasting LDL-C: 122 mg/dL	LDL-C Adverse effects: Behavioral problem
Flaxseed (30g/d) vs placebo										

Study	Study design	Location & period	Intervention, N	Comparation, N	Treatment goal	Duration of follow-up	Inclusion criteria	Exclusion criteria	Brief population description	Outcomes
Wong 2013 (179)	RCT	Canada, 2009-2010	Flaxseed 30 g/day (in muffins and breads baked with ground flaxseed for 4 weeks) (N=16)	Placebo (Identical muffins and bread, containing whole-wheat flour in place of flaxseed. (N=16)	10% mean relative reduction in LDL-C	4 wk	Children and adolescents aged 8-18 years with elevated fasting serum LDL-C levels (135-193 mg/dL) and a positive first-degree family history of hypercholesterolemia or premature atherosclerotic cardiovascular disease **Diagnosis:** Fasting serum LDL-C 135-193 mg/dL and positive first-degree family history hypercholesterolemia or CVD **Run-in:** None	Patients with secondary causes of hyperlipidemia; history of major illness or surgery 3 months or less prior to enrollment; taking lipid-lowering medications; history of gastrointestinal problems; allergies towards flaxseed	Mean age (range): 13 (8-18), 47% females Mean fasting LDL-C: 138 mg/dL Mean fasting TG: 112 mg/dL	TC LDL-C HDL-C TG CRP LH FSH DHEA-S Adverse effects: No significant reported
Fish oil (4g/d) vs placebo										
Gidding 2014 (178)	Randomized crossover	US, time not reported	Fish oil 4g/d for 8 wk (N= 42)	Corn oil placebo (N= 42)	Not reported	8 wk	Adolescents 10-17 years with elevated TG (≥150 mg/dL and <750 mg/dL) and LDL-C <160 mg/dL **Diagnosis:** Fasting TG ≥150 mg/dL and <750 mg/dL on 2 separate occasions, and LDLC <160 mg/dL	Bleeding disorders, diabetes mellitus, uncontrolled hypothyroidism, liver disease, allergy to fish/shellfish, chronic use of aspirin/anti-inflammatory agents, taking lipid-lowering medications, LDL cholesterol levels >160 mg/dL, smoking, alcohol use, pregnancy	Mean age (range): 14 (10-17), 31% females Mean fasting LDL-C: 112 mg/dL Mean fasting TG: 272 mg/dL	TC LDL-C HDL-C TG Apo B CRP Adverse effects: GI symproms nosebleeds

Anhang M: Charakteristika der in der Bewertung zu patientenrelevanten Endpunkten eingeschlossenen Primärstudien bei Kindern und Jugendlichen mit MFD/FH (aus Guirguis-Blake 2023 (5) übernommen)

Study	Study design	Location & period	Intervention, N	Comparation, N	Treatment goal	Duration of follow-up	Inclusion criteria	Exclusion criteria	Brief population description	Outcomes
Omega3 (DHA+EPA or DHA) vs Placebo										
Verduci 2014 (180)	RCT	Italy, (time not reported)	IG 1: One 500 mg gel-capsule of DHA plus EPA alone per day over 16 wk (N=12) IG 2: One 500 mg gel-capsule of DHA alone per day over 16 weeks (N=12)	Placebo (N=12)	Not reported	16 weeks	Children 8-13 years with primary hyperlipidemia (defined as TC ≥200 mg/dL and LDL-C ≥130 mg/dL) **Diagnosis:** 1)FH: Suspected FH according to the definition of the US National Lipid Association 2)MFD: not reported, estimated based on suspected FH participants **Run-in**: Step I guidance given to parent for 8 weeks	Any chronic systemic disease, secondary hyperlipidemia, received n-3 LCPUFA in the past 12 months, under dietary fat restriction at recruitment.	Mean age (range): 10 (8-13), 47% females FH:69.4%, MFD: 30.6% of the included patients Mean fasting LDL-C: 175 mg/dL Mean fasting TG: 82 mg/dL	TC LDL-C HDL-C Non-HDL-C TG Adverse effects: no significant reported
Glucomannan vs Placebo/Usual care										
Guardamagna 2013 (183)	Randomized crossover	Italy, 2011-time not reported	Glucomannan 2-3 g/d (N=36)	Placebo (N=36)	Not reported	8 wk	Hypercholesterolemic children and adolescents aged 6-15 years **Diagnosis:** 1) FH: Criteria included children with LDL-C ≥135 mg/dL, parental hypercholesterolemia with LDL-C ≥190 mg/dL, tendon xanthomas and/or CVD (phenotype IIA)	Secondary dyslipidemias, overweight or obesity, renal, endocrine, liver disorders, or chronic diseases requiring drug treatment (i.e., immunologic, neurologic, or onco-hematologic disorders)	Mean age (range): 11 (6-15), 20% females FH: 13.9% FCH: 52.8% MFD: 33.3% of included patients	TC LDL-C HDL-C Non-HDL-C TG ApoA-I ApoB Adverse effects: GI (flatulence, abdominal discomfort)

Study	Study design	Location & period	Intervention, N	Comparation, N	Treatment goal	Duration of follow-up	Inclusion criteria	Exclusion criteria	Brief population description	Outcomes
							2) FCH: Familial combined hyperlipidemia, defined as children showing TC and/or TG >90th age- and sex-specific percentile, at least one parent affected by isolated hypercholesterolemia, hypertriglyceridemia, or both (IIA, IV, or IIB phenotype, respectively) with concomitant individual and familial lipid phenotype variability 3) MFD: Children with LDL-C >90th percentile and a family history of hypercholesterolemia, but who did not fulfil the biochemical international criteria for inclusion in FH or FCH **Run-in:** 4 wk run-in with dietary counseling		Mean fasting LDL-C: 148 mg/dL Mean fasting TG: 80 mg/dL	
Martino 2005 (182)	RCT	Italy, time not reported	Glucomannan 2-3 g/d for 8 wk (N=20)	Usual care (N=20)	Not reported	8 wk	Age ≤14 Diagnosis: 1) FH: TC >95th percentile for age and sex, in two different determinations before enrollment 2) FCH: 1st-degree relative with high TG and/or TC >95th percentile for age and sex	Any illness or drug treatment that could affect lipid plasma levels	Mean age (range): 8 (8 (≤14), 50% females FH: 47.5% FCH: 7.5% MFD: 45% of included patients	TC LDL-C HDL-C Non-HDL-C TG Adverse effects: no significant reported

Study	Study design	Location & period	Intervention, N	Comparation, N	Treatment goal	Duration of follow-up	Inclusion criteria	Exclusion criteria	Brief population description	Outcomes
							3) PHC: TC >95th percentile for age and sex without clear family transmission **Run-in:** 8-wk run in with Step 1 diet period		Mean fasting LDL-C (mg/dL): not reported	
Hempseed oil vs Usual care										
Del Bo 2019 (185)	RCT	Italy, 2015	Four hempseed oil gel capsules/day (3 g total) for 8 weeks (N=18)	Usual care (N=18)	Not reported	8 wk	Children and adolescents 6-16 years with primary hyperlipidemia (according to international standards) **Diagnosis:** 1) FH: criteria not specified 2) FCH: criteria not specified 3) PHC: criteria not specified **Run-in:** 2 mo compliance with dietary instruction	Secondary dyslipidemia including renal, endocrine and liver disorders, or chronic diseases requiring drug treatment (i.e. neurologic, onco-hematologic disorders or intolerance HSO)	Mean age (range): 12 (6-15), 36% females FH: 5.6% FCH: 25% MFD: 69.4% of included patients Mean fasting LDL-C: 136 mg/dL Mean fasting TG: 88 mg/dL	Total saturated and nomonisaturated fatty acids in RBCs TC LDL-C HDL-C Non-HDL-C TG Adverse effects: no significant reported
Hazelnut with or without skin vs Usual care										
Deon 2018 (184)	RCT	Italy, 2015	IG1: One daily 15-30 g portion of hazelnuts with skin for 8 weeks (N=22) IG2: One daily 15-30 g portion of hazelnuts without skin for 8 weeks (N=22)	Usual care (N=22)	Not reported	8 wk	Children and adolescents with primary hyperlipidemia Diagnosis: 1) FH: LDL-C ≥95th percentile, parental LDL-C ≥190 mg/dL, tendon xanthomas and/or cardiovascular disease (phenotype IIA) 2) FCH: TC and/or TG	Food allergies or specific aversion for nut consumption; secondary forms of hyper-lipidemia; obesity, defined as a body mass index (BMI) ≥ 97th percentile, for age and sex (to exclude a	Mean age (range): 12 (7-18), 47% females Proportion of patients with FH or MFD not reported Mean fasting LDL-C: 140 mg/dL	TC LDL-C HDL-C Non-HDL-C TG Adverse effects: no significant reported

Study	Study design	Location & period	Intervention, N	Comparation, N	Treatment goal	Duration of follow-up	Inclusion criteria	Exclusion criteria	Brief population description	Outcomes
							>90th percentile, with at least 1 parent with hypercholesterolemia, hypertriglyceridemia or both (IIA, IV, or IIB phenotype, respectively), with concomitant individual and familial lipid phenotype variability 2) PHC: Children with LDL-C >90th percentile and a family history of dominant inherited hypercholesterolemia, but not fulfilling the biochemical international diagnostic criteria of FH or FCH **Run-in:** 3 mo run-in where patients should demonstrate a good dietary compliance	confounding variable); chronic diseases requiring medical treatment; smoking habit; treatment with lipid-lowering treatment or functional foods in the previous 3 months.	Mean fasting TG: 68 mg/dL	
Psyllium fiber vs Placebo										
Dennison 1993 (181)	Randomized crossover	US, time not reported	Psylliumfiber 6g/d for 4-5 weeks (Ready-to-eat cereals with water-soluble psyllium fiber) (N=25)	Placebo (N=25)	Not reported	4-5 wk	Children 5-17 years with LDL-C levels >110 mg/dL after 3 months of dietary intervention Diagnosis: 1) FH: "familial form of hyperlipidemia," not otherwise specified 2) MFD: Criteria not specified	Serious medical problems, secondary hyperlipidemia, taking lipid-lowering medications.	Mean age (range): 11 (5-17), 45% females Mean fasting LDL-C: 139 mg/dL Mean fasting TG: 196 mg/dL	TC LDL-C HDL-C TG Adverse effects: diarrhea

Study	Study design	Location & period	Intervention, N	Comparation, N	Treatment goal	Duration of follow-up	Inclusion criteria	Exclusion criteria	Brief population description	Outcomes
							Run-in: At least 3 mo of a low total fat, low saturated fat, low cholesterol diet			
Probiotic vs Placebo										
Guardamagna2014(186)	Randomized crossover	Italy, time not reported	Probiotic (one daily capsule) (N=38)	Placebo (N=38)	decrease in LDL-C	12 wk	Hypercholesterolemic children ages 6-18 years with serum TC >90th percentile for age & sex **Diagnosis:** 1) FH: LDL-C >95th percentile, parental hypercholesterolemia LDL-C ≥190 mg/dL, tendon xanthomas, and/or cardiovascular disease (phenotype IIA) 2) FCH: TC or TG, or both > 90th percentile one parent with isolated hypercholesterolemia, hypertriglyceridemia or both (IIA, IV, or IIB phenotype, respectively) with concomitant individual and familial lipid phenotype variability 3) MFD: LDL-C >90th percentile and a family history of hypercholesterolemia, but who did not fulfill the biochemical international criteria for inclusion in FH or FCH **Run-in:** 4-wk diet run-in	Secondary dyslipidemias, overweight or obesity (body mass index ≥85th and ≥95th percentile, age- and sex-matched, respectively), renal, endocrine, liver disorders, or chronic diseases requiring drug treatment, i.e., immunologic, neurologic, or onco-hematologic disorders.	Mean age (range): 11 (6-15), 58% females FH: 5.3% FCH: 60.5% MFD: 34.2% of included patients Mean fasting LDL-C: 147 mg/dL Mean fasting TG: 99 mg/dL	TC LDL-C HDL-C TG Adverse effects: Abdominal discomfort

Anhang N: Bewertung des Verzerrungspotenzials der in der Überprüfung zu patientenrelevanten Endpunkten eingeschlossenen Primärstudien bei Kindern und Jugendlichen mit FH

A. Vergleich Statintherapie mit Placebo bei Kindern und Jugendlichen mit FH (aus Vuorio 2019 (149) übernommen)

Primary included studies	Risk of Bias (RoB) / Overall study quality based on study limitations or RoB						
	Random sequence generation	Allocation concealment	Blinding of participants & personnel	Blinding of outcome assessment	Incomplete outcome data	Selective reporting	Other sources of bias
Avis 2010 (161) (Rosuvastatin)	Unclear risk (Described as stratified but randomization procedure not described)	Unclear risk (not reported)	Low risk (Double blind)	Low risk (Double blind)	Low risk (Compliance: 87%, Dropout: 2%, Losses to follow-up: 1%, Missing from analysis: 1%)	Unclear risk (No indication to suspect selective reporting.)	-
Braamskamp 2015 (156) (Pitavastatin)	Unclear risk (nr; multicenter study, central randomization assumed)	Unclear risk (nr)	Low risk (Double blind)	Low risk (Double blind)	Low risk (Compliance: nr; Dropout: 3%; Losses to follow-up: 0%; Missing from analysis: 0%)	Unclear risk (No indication to suspect selective reporting)	-
Clauss 2005 (157) (Lovastatin)	Low risk (Randomization process by randomized numbers)	Unclear risk (nr)	Low risk (Double blind)	Low risk (Double blind)	Low risk (Compliance: nr; Dropout: 6%; Losses to follow-up: 6%; Missing from analysis: 0%)	Unclear risk (No indication to suspect selective reporting)	-
Couture 1998 (270) (Simvastatin)	Unclear risk (Described as randomized, process not reported)	Unclear risk (nr)	Low risk (Double blind)	Low risk (Double blind)	Unclear risk (Compliance: nr; Dropout: nr; Losses to follow-up: 0%; Missing from analysis: 0%)	Unclear risk (No indication to suspect selective reporting)	-
de Jongh 2002 (158) (Simvastatin)	Unclear risk (Described as randomized, process not reported)	Unclear risk (nr)	Low risk (Double blind)	Low risk (Double blind)	Low risk (Compliance: nr; Dropout: 6%; Losses to follow-up: 6%; Missing from analysis: 6%)	Unclear risk (No indication to suspect selective reporting)	-
Knipscheer 1996 (78) (Pravastatin)	Unclear risk (Described as stratified but randomization procedure not described)	Unclear risk (nr)	Low risk (Double blind)	Low risk (Double blind)	Unclear risk (Compliance: unclear; Dropout: nr; Losses to follow-up: 1%; Missing from analysis: 1%)	Unclear risk (No indication to suspect selective reporting)	-
McCrindle 2003 (159) (Atorvastatin)	Unclear risk (Described as randomized, process not reported)	Unclear risk (nr)	Low risk (Double blind)	Low risk (Double blind)	Low risk (Compliance: nr; Dropout: 2%; Losses to follow-up: 0%; Missing from analysis: 0%)	Unclear risk (No indication to suspect selective reporting)	-

Primary included studies	Risk of Bias (RoB) / Overall study quality based on study limitations or RoB						
	Random sequence generation	Allocation concealment	Blinding of participants & personnel	Blinding of outcome assessment	Incomplete outcome data	Selective reporting	Other sources of bias
Stein 1999 (160) (Lovastatin)	Unclear risk (Described as randomized, process not reported)	Unclear risk (nr)	Low risk (Double blind)	Low risk (Double blind)	Low risk (Compliance: nr; Dropout: 8%; Losses to follow-up: 8%; Missing from analysis: 8%)	Unclear risk (No indication to suspect selective reporting)	-
Wiegman 2004 (79) (Pravastatin)	Low risk (Computer-generated in blocks of 8)	Unclear risk (nr)	Low risk (Double blind)	Low risk (Double blind)	Low risk (Compliance: unclear; Dropout: 5%; Losses to follow-up: 1%; Missing from analysis: 1%)	Unclear risk (No indication to suspect selective reporting)	-

Abbreviations: nr: not reported

B. Studien mit medikamentöser Therapie ausschließlich Statine bei Kindern und Jugendlichen mit FH (eigene Bewertung)

Primary included studies	Risk of Bias (RoB) / Overall study quality based on study limitations or RoB						
	Random sequence generation	Allocation concealment	Blinding of participants & personnel *	Blinding of outcome assessment *	Incomplete outcome data	Selective reporting	Other sources of bias
Stein 2010 (162) (Colesevelam hydrochloride)	Unclear	Unclear	Low risk (Double blinded)	Low risk (Double blinded)	Low risk	Low risk	-
Tonstad 1996a (163) (Cholestyramine)	Unclear	Unclear	Low risk (Double blinded)	Low risk (Double blinded)	High risk	Unclear (no indication to suspect selective reporting)	-
Tonstad 1996b (164) (Colestipol)	Unclear	Unclear	Low risk (Double blinded)	Low risk (Double blinded)	Low risk	Unclear (no indication to suspect selective reporting)	-
Kusters 2015 (165)	Low risk	Low risk	Low risk (Double blinded)	Low risk (Double blinded)	Low risk	Low risk	-
Santos 2020 (168) (Evolocumab)	Unclear	Unclear	Low risk (Double blinded)	Low risk (Double blinded)	Low risk	Low risk	-
Santos 2024 (167) (Alirocumab)	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	
Wheeler 1985 (166) (Bezafibrate)	Unclear	Unclear	Low risk (Double blinded)	Low risk (Double blinded)	Unclear risk	Unclear (no indication to suspect selective reporting)	Crossover study, no wash out period reported
van der Graaf 2008 (169) (Ezetimibe and simvastatin)	Unclear	Unclear	Low risk (Double blinded)	Low risk (Double blinded)	Low risk	Low risk	-

***** If double blinding was described in the study (without reporting the details), we assumed that both participants and those involved in the study (personnel/outcome assessors) were blinded (low risk of bias)

C. Studien mit Verhaltensintervention bei Kindern und Jugendlichen mit FH (eigene Bewertung)

Primary included studies	Risk of Bias (RoB) / Overall study quality based on study limitations or RoB						
	Random sequence generation	Allocation concealment	Blinding of participants & personnel	Blinding of outcome assessment	Incomplete outcome data	Selective reporting	Other sources of bias
Kinnear 2020 (170)	Unclear	Unclear	High risk (open label - blinding not possible)	Unclear	Low risk	Low risk	-

D. Studien mit Supplements-Intervention bei Kindern und Jugendlichen mit FH (eigene Bewertung)

Primary included studies	Risk of Bias (RoB) / Overall study quality based on study limitations or RoB						
	Random sequence generation	Allocation concealment	Blinding of participants & personnel *	Blinding of outcome assessment *	Incomplete outcome data	Selective reporting	Other sources of bias
de Jongh 2003 (174)	Unclear	Unclear	Low risk (Double blinded)	Low risk (Double blinded)	Low risk	Unclear (no indication to suspect selective reporting)	-
Amundsen 2002 (173)	Unclear	Low risk	Low risk (Double blinded)	Low risk (Double blinded)	Low risk	Unclear (no indication to suspect selective reporting)	-
Engler 2005 (171)	Unclear	Unclear	Low risk (Double blinded)	Low risk (Double blinded)	Unclear risk	Unclear (no indication to suspect selective reporting)	-
Gylling 1995 (172)	Unclear	Unclear	Low risk (Double blinded)	Low risk (Double blinded)	Unclear risk	Unclear (no indication to suspect selective reporting)	-

***** If double blinding was described in the study (without reporting the details), we assumed that both participants and those involved in the study (personnel/outcome assessors) were blinded (low risk of bias)

Anhang O: Bewertung des Verzerrungspotenzials der in der Überprüfung zu patientenrelevanten Endpunkten eingeschlossenen Primärstudien bei Kindern und Jugendlichen mit MFD

A. Studien mit Verhaltensintervention bei Kindern und Jugendlichen mit MFD (eigene Bewertung)

Primary included studies	Risk of Bias (RoB) / Overall study quality based on study limitations or RoB						
	Random sequence generation	Allocation concealment	Blinding of participants & personnel	Blinding of outcome assessment	Incomplete outcome data	Selective reporting	Other sources of bias
DISC Collaborative Research Group, 1995 3-year FU (175)	Low risk	Low risk	High risk (open label - blinding not possible)	Unclear	Low risk	Unclear (no indication to suspect selective reporting)	-
DISC Collaborative Research Group, 2001 7-year FU (177)	Low risk	Low risk	High risk (open label - blinding not possible)	Unclear	Low risk	Unclear (no indication to suspect selective reporting)	-
Shannon 1994 (176)	Low risk	Unclear	High risk (open-label - blinding not possible)	Unclear	Low risk	Unclear (no indication to suspect selective reporting)	-

B. Studien mit Intervention mit Supplementen bei Kindern und Jugendlichen mit MFD (eigene Bewertung)

Primary included studies	Risk of Bias (RoB) / Overall study quality based on study limitations or RoB						
	Random sequence generation	Allocation concealment	Blinding of participants & personnel *	Blinding of outcome assessment *	Incomplete outcome data	Selective reporting	Other sources of bias
Gidding 2014 (178)	Unclear	Unclear	Low risk (Double blinded)	Low risk (Double blinded)	High risk	Low risk	-
Wong 2013 (179)	Low risk	Low risk	Participants blinded, study personel unblinded	Low risk	Low risk	Low risk	Difficulty of confirming adherence & compliance to the study protocol (consumption of muffins)

***** If double blinding was described in the study (without reporting the details), we assumed that both participants and those involved in the study (personnel/outcome assessors) were blinded (low risk of bias)

Anhang P: Bewertung des Verzerrungspotenzials der in der Überprüfung zu patientenrelevanten Endpunkten eingeschlossenen Primärstudien bei Kindern und Jugendlichen mit MFD/FH (eigene Bewertung)

Primary included studies	Risk of Bias (RoB) / Overall study quality based on study limitations or RoB						
	Random sequence generation	Allocation concealment	Blinding of participants & personnel *	Blinding of outcome assessment *	Incomplete outcome data	Selective reporting	Other sources of bias
Guardamagna 2013 (183) (Glucomannan)	Unclear	Unclear	Low risk (Double blinded)	Low risk (Double blinded)	Low risk	Unclear (no indication to suspect selective reporting)	-
Martino 2005 (182) (Glucomannan)	Unclear	Unclear	High risk (open label)	Unclear	High risk (20% of enrolled children did not complete the study)	Unclear (no indication to suspect selective reporting)	-
Verduci 2014 (180) (PUFA)	Low risk	Unclear	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	The study terminated much earlier than planned due to financial constrains
Del Bo 2019 (185) (Hempseed)	Unclear	Unclear	High risk (open label)	High risk (open label)	Low risk	Unclear (no indication to suspect selective reporting)	-
Deon 2018 (184) (Hazelnut)	Unclear	Low risk	High risk (single blind)	Low risk	Low risk	Low risk	-
Dennison 1993 (181) (Psyllium fiber)	Unclear	Unclear	Low risk (Double blinded)	Low risk (Double blinded)	High (20% lost to follow-up)	Unclear (no indication to suspect selective reporting)	-
Guardamagna 2014 (186) (Probiotics)	Unclear	Unclear	Low risk (Double blinded)	Low risk (Double blinded)	Low risk	Unclear (no indication to suspect selective reporting)	-

***** If double blinding was described in the study (without reporting the details), we assumed that both participants and those involved in the study (personnel/outcome assessors) were blinded (low risk of bias)

Anhang Q: Suchstrategie des Updates von Guirguis-Blake 2023

Wir übernahmen Suchbegriffe aus der SÜ (5) und aktualisierten die Literaturrecherche ab dem letzten Suchdatum in Guirguis-Blake et al. bis zum 31.01.2025.

MEDLINE (Ovid)

Date of search: 01.02.2025

Result: 1142 records

Database: Ovid MEDLINE(R) ALL <1946 to January 31, 2025>

1 Hyperlipidemias/ (29193)
2 Dyslipidemias/ (15465)
3 Hypercholesterolemia/ (27760)
4 Lipid Metabolism Disorders/ (893)
5 Hyperlipoproteinemias/ (2614)
6 Hypertriglyceridemia/ (7143)
7 Hyperlipoproteinemia Type II/ (8000)
8 Hyperlipidemia, Familial Combined/ (773)
9 Hypobetalipoproteinemias/ (367)
10 Abetalipoproteinemia/ (608)
11 hyperlipid?emi$.ti,ab. (39545)
12 dyslipid?emi$.ti,ab. (49612)
13 hypercholesterol?emi$.ti,ab. (40752)
14 hyperlipoprotein?emi$.ti,ab. (4589)
15 hypertriglycerid?emia$.ti,ab. (15971)
16 dysbetalipoprotein?emi$.ti,ab. (264)
17 hypobetalipoproteinemi$.ti,ab. (389)
18 abetalipoproteinemi$.ti,ab. (413)
19 (familial adj3 apolipoprotein).ti,ab. (264)
20 heterozygous fh.ti,ab. (578)
21 homozygous fh.ti,ab. (352)
22 (lipid$ adj2 disorder$).ti,ab. (7335)
23 or/1-22 (171831)
24 Cholesterol/bl (66558)
25 Triglycerides/bl (53312)
26 Lipoproteins/bl (20992)
27 Cholesterol, HDL/ (32696)
28 Cholesterol, LDL/ (33679)
29 Apolipoprotein B-100/ (2435)
30 Apolipoprotein B 100.ti,ab. (1329)

31 apob 100.ti,ab. (1204)
32 apo b 100.ti,ab. (630)
33 ((high$2 or elevated or abnormal$2 or aberr$) adj3 (cholesterol or lipid$ or LDL$ or lipoprotein$)).ti,ab. (121527)
34 ((low or lower$3 or decreas$ or deficien$ or abnormal$2 or aberr$) adj3 HDL$).ti,ab. (21982)
35 or/24-34 (224308)
36 23 or 35 (336672)
37 Mass screening/ (120599)
38 screen$.ti,ab. (1087062)
39 ((cholesterol or lipid$ or lipoprotein$ or LDL$ or HDL$) adj3 (detect$ or measur$ or check$ or assess$ or analyz$ or analys$ or test$ or panel$ or profile$)).ti,ab. (105478)
40 ((fasting or nonfasting or non-fasting or preprandial or pre-prandial or postprandial or post-prandial) adj (lipid$ or lipoprotein$ or cholesterol)).ti,ab. (3275)
41 or/37-40 (1219281)
42 36 and 41 (62399)
43 adolescent/ or young adult/ or child/ or child, preschool/ or infant/ or infant, newborn/ (4621582)
44 (pediatric$ or paediatric$ or preterm$ or newborn$ or child$ or infant$ or infancy or neonat$ or preschool$ or young$ or early years or adolescen$ or teenage$ or teens or preteen$ or youth or young people or girl$ or boy$ or student$ or juvenile$ or minor or minors or baby or babies or school$ or toddler*).ti,ab. (4320698)
45 limit 44 to ("in data review" or in process or publisher or "pubmed not medline") (577699)
46 43 or 45 (5199279)
47 42 and 46 (11455)
48 limit 47 to (english language and yr="2015 -Current") (4802)
49 remove duplicates from 48 (4781)
50 36 or 39 or 40 (394135)
51 "Sensitivity and Specificity"/ (377201)
52 "Predictive Value of Tests"/ (231361)
53 ROC Curve/ (77527)
54 Receiver operat$.ti,ab. (155916)
55 ROC curve$.ti,ab. (68708)
56 sensitivit$.ti,ab. (1102530)
57 specificit$.ti,ab. (632648)
58 predictive value.ti,ab. (128901)
59 accuracy.ti,ab. (644668)
60 False Negative Reactions/ (18385)
61 False Positive Reactions/ (28774)
62 Diagnostic Errors/ (40424)

63 "Reproducibility of Results"/ (487298)
64 Reference Values/ (165515)
65 Reference Standards/ (46667)
66 Observer Variation/ (45928)
67 Psychometrics/ (94573)
68 Psychometric$.ti,ab. (67788)
69 false positive$.ti,ab. (73209)
70 false negative$.ti,ab. (40973)
71 miss rate$.ti,ab. (765)
72 error rate$.ti,ab. (20139)
73 or/51-72 (2985838)
74 50 and 73 (39996)
75 46 and 74 (5711)
76 limit 75 to (english language and yr="2015 -Current") (2423)
77 hydroxymethylglutaryl-coa reductase inhibitors/ or lovastatin/ or pravastatin/ or simvastatin/ (44764)
78 Rosuvastatin Calcium/ or Atorvastatin/ (10262)
79 hypolipidemic agents/ (16431)
80 bezafibrate/ or fenofibrate/ or gemfibrozil/ or niacin/ (16511)
81 anticholesteremic agents/ or cholestyramine resin/ or clofenapate/ or clofibrate/ or clofibric acid/ or colestipol/ or Colesevelam Hydrochloride/ (24518)
82 probucol/ (1449)
83 Ezetimibe/ or Ezetimibe, Simvastatin Drug Combination/ (2751)
84 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitor$.ti,ab. (1158)
85 hydroxymethylglutaryl coa reductase inhibitor$.ti,ab. (103)
86 hydroxymethylglutaryl coa inhibitor$.ti,ab. (2)
87 hydroxymethylglutaryl coenzyme a reductase.ti,ab. (474)
88 hydroxymethylglutaryl coenzyme a inhibitor$.ti,ab. (8)
89 hmg coa reductase inhibitor$.ti,ab. (4308)
90 hmg coa inhibitor$.ti,ab. (96)
91 atorvastatin.ti,ab. (10825)
92 fluvastatin.ti,ab. (2082)
93 lovastatin.ti,ab. (4219)
94 pitavastatin.ti,ab. (1196)
95 pravastatin.ti,ab. (4409)
96 rosuvastatin.ti,ab. (4621)
97 simvastatin.ti,ab. (11133)
98 hypolipidemic$.ti,ab. (5987)
99 anticholesteremic$.ti,ab. (37)
100 colestipol.ti,ab. (395)
101 colesevelam.ti,ab. (305)

102 cholestyramine.ti,ab. (2553)
103 Lomitapide.ti,ab. (273)
104 antilipidemic.ti,ab. (338)
105 statin$.ti,ab. (55549)
106 lipid lower$.ti,ab. (20076)
107 (treat$ or therap$ or medicat$).ti. (2711109)
108 Ezetimibe.ti,ab. (4329)
109 (Pcsk9 or alirocumab or evolocumab or kexin type 9).ti,ab. (6718)
110 diet, carbohydrate-restricted/ (2310)
111 diet, fat-restricted/ (4125)
112 diet, mediterranean/ (6158)
113 diet, protein-restricted/ (3455)
114 diet, reducing/ (11674)
115 diet, vegetarian/ (4123)
116 caloric restriction/ (7688)
117 portion size/ (670)
118 Food habits/ (96820)
119 Diet Therapy/ (10928)
120 Soybean Proteins/ (6049)
121 exp Fatty Acids, Omega-3/ (30874)
122 Phytosterols/ (4126)
123 Dietary Fiber/ (20709)
124 Dietary Protein/ (40004)
125 Dietary Carbohydrates/ (27651)
126 Dietary Fats/ (50008)
127 Flax/ or Linseed Oil/ (3754)
128 diet$.ti,ab. (736086)
129 ((reduce$ or reduction$ or manipulat$ or restrict$) adj3 (fat$ or carbohydrate$ or cholesterol)).ti,ab. (45488)
130 low fat.ti,ab. (13768)
131 lowfat.ti,ab. (59)
132 fiber.ti,ab. (206116)
133 omega 3.ti,ab. (21002)
134 n 3 polyunsaturated fatty acid$.ti,ab. (4687)
135 n 3 fatty acid$.ti,ab. (5253)
136 n 3 pufa.ti,ab. (4427)
137 (oily fish or fish oil).ti,ab. (11394)
138 soy$ protein$.ti,ab. (6652)
139 plant stanol$.ti,ab. (248)
140 plant sterol$.ti,ab. (1836)
141 phytosterol$.ti,ab. (4116)

142 esters.ti,ab. (64651)
143 (flaxseed or flax seed or linseed).ti,ab. (5008)
144 Exercise/ (155024)
145 Exercise therapy/ (53658)
146 Motor activity/ (100747)
147 Physical fitness/ (30689)
148 Plyometric Exercise/ (948)
149 Physical Conditioning, Human/ (3100)
150 Running/ (24478)
151 Jogging/ (859)
152 Swimming/ (20785)
153 Walking/ (44548)
154 Resistance training/ (13874)
155 (exercise or exercising or exercises).ti,ab. (375925)
156 physical fitness.ti,ab. (13679)
157 physical conditioning.ti,ab. (933)
158 physical activity.ti,ab. (162746)
159 (running or jog$ or swim$ or walk$).ti,ab. (284740)
160 (lifestyle$ or life style$).ti,ab. (165846)
161 Hyperlipidemias/dh, dt, pc, th [Diet Therapy, Drug Therapy, Prevention and Control, Therapy] (11478)
162 Dyslipidemias/dh, dt, pc, th (6467)
163 Hypercholesterolemia/dh, dt, pc, th (13606)
164 Lipid Metabolism Disorders/dh, dt, pc, th (164)
165 Hyperlipoproteinemias/dh, dt, pc, th (869)
166 Hypertriglyceridemia/dh, dt, pc, th (2352)
167 Hyperlipoproteinemia Type II/dh, dt, pc, th (3475)
168 Hyperlipidemia, Familial Combined/dh, dt, pc, th (215)
169 Hypobetalipoproteinemias/dh, dt, pc, th (24)
170 Abetalipoproteinemia/dh, dt, pc, th (78)
171 or/77-170 (4723604)
172 (randomized controlled trial or controlled clinical trial).pt. or clinical trials as topic.sh. or exp Randomized Controlled Trials as Topic/ or (randomized or randomised or placebo or randomly or phase iii or phase 3).ti,ab. or trial.ti. (1807895)
173 (RCT or placebo or sham or dummy or single blind$ or double blind$ or allocated or allocation or triple blind$ or treble blind$ or random$).ti,ab. not medline.st. (307265)
174 172 or 173 (1921242)
175 36 and 46 and 171 and 174 (3344)
176 limit 175 to (english language and yr="2015 -Current") (1238)
177 ae.fs. (2101631)
178 "Drug-Related Side Effects and Adverse Reactions"/ (40137)

179 Mortality/ (50808)
180 Morbidity/ (35067)
181 Death/ (20921)
182 mo.fs. (656113)
183 (harm or harms or harmful or harmed).ti,ab. (188858)
184 (adverse adj (effect$ or event$ or outcome$)).ti,ab. (506527)
185 safety.ti,ab. (783170)
186 overtreat$.ti,ab. (7427)
187 (death or deaths).ti,ab. (1111060)
188 drug-induced liver injury/ (34128)
189 drug-induced liver injury, chronic/ (1024)
190 Liver Neoplasms/ci (5820)
191 Liver/de (93190)
192 Liver failure/ci (677)
193 Liver failure, acute/ci (1439)
194 (liver adj3 (injur$ or dysfunction$ or failure$)).ti,ab. (86617)
195 (Hepatic adj3 (injur$ or dysfunction$ or failure$)).ti,ab. (29688)
196 (transaminase adj3 (elevat$ or abnormal$ or dysfunction$)).ti,ab. (3153)
197 Liver enzyme$.ti,ab. (21759)
198 alanine transaminase.ti,ab. (7679)
199 alanine aminotransferase.ti,ab. (35894)
200 aspartate transaminase.ti,ab. (6153)
201 aspartate aminotransferase.ti,ab. (29628)
202 (AST or ALT).ti,ab. (57247)
203 Muscular Diseases/ci (3090)
204 Myositis/ (10306)
205 Myositis.ti,ab. (12555)
206 Dermatomyositis/ (9557)
207 Dermatomyositis.ti,ab. (11338)
208 myositis ossificans.ti,ab. (1542)
209 Rhabdomyolysis/ (6418)
210 rhabdomyolysis.ti,ab. (9929)
211 myotoxicity.ti,ab. (963)
212 myopathy.ti,ab. (24850)
213 muscle enzyme$.ti,ab. (2046)
214 (creatine adj3 (high or elevat$ or abnormal$)).ti,ab. (4353)
215 Myalgia/ (3009)
216 myalgia.ti,ab. (10067)
217 (Pain$3 or rash$2 or (skin adj (disease$1 or disorder$1 or reaction$1)) or pruritus or cellulitis or prurigo or paraesthesia or nose bleeding or headache$1 or migraine$1 or (stomach adj (ache$1 or complain$)) or ((GI or gastrointestinal or gastro-intestinal) adj

symptom$1) or nausea or vomit$3 or constipat$ or bloat$ or gas or flatulen$ or gastroenteritis or loose stool$ or diarrh?ea or dyspep$ or (sleep adj (disturbance$ or disorder$)) or (muscle$ adj (ache$ or tender$ or complain$ or spasm$)) or proteinuria or weight gain or decreased appetite or intestinal obstruction or fatigue or pharyngitis or nasopharyngitis or accidental injur$3 or fever or flu syndrome or infection$ or influenza or toothache$1).ti,ab. (3834134)
218 or/177-217 (7811710)
219 36 and 46 and 171 and 218 (4844)
220 limit 219 to (english language and yr="2015 -Current") (2026)
221 49 or 76 or 176 or 220 (8309)
222 limit 221 to ep=20230517-20250131 (1142)

Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL)

Date of search: 01.02.2025

Result: 166 records

ID Search Hits
#1 (hyperlipid*emi*:ti,ab,kw or dyslipid*emi*:ti,ab,kw or hypercholesterol*emi*:ti,ab,kw or hyperlipoprotein*emi*:ti,ab,kw or hypertriglycerid*emi*:ti,ab,kw or dysbetalipoprotein*emi*:ti,ab,kw or hypobetalipoproteinemi*:ti,ab,kw or abetalipoproteinemi*:ti,ab,kw) 24671
#2 (familial near/3 apolipoprotein):ti,ab,kw 5
#3 "heterozygous fh":ti,ab,kw or "homozygous fh":ti,ab,kw 65
#4 (lipid next disorder*):ti,ab,kw or (lipid near/3 dysfunction*):ti,ab,kw 240
#5 (high* or elevated or abnormal* or aberr*):ti,ab,kw near/3 (cholesterol or lipid* or LDL* or lipoprotein*):ti,ab,kw 18712
#6 (low* or decrease* or deficien* or abnormal* or aberr*):ti,ab,kw near/3 HDL*:ti,ab,kw 3659
#7 (cholesterol or lipid* or lipoprotein* or LDL* or HDL*):ti,ab,kw near/3 (detect* or measure* or check* or assess* or analyz* or analys* or test* or panel* or profile*):ti,ab,kw 23100
#8 (fasting or nonfasting or non-fasting or preprandial or pre-prandial or postprandial or post-prandial):ti,ab,kw next (lipid* or lipoprotein* or cholesterol):ti,ab,kw 1563
#9 #1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6 or #7 or #8 52291
#10 (p*ediatric* or newborn* or child* or infant* or infancy or neonat* or preschool* or "early years" or adolescen* or teenage* or teens or preteen* or youth or "young people" or girl* or boy* or juvenile* or minors or baby or babies or school* or toddler*):ti,ab,kw 406109
#11 #9 and #10 with Publication Year from 2015 to present, in Trials 2593

#12	#11 NOT conference:pt	2242
#13	#12 NOT (clinicaltrials or trialsearch):so	1474
#14	#13 with Publication Year from 2023 to 2025, in Trials	166

Anhang R: Eingeschlossene Studien in dem Update der Guirguis-Blake 2023

1. de Boer LM, Wiegman A, Kroon J, Tsimikas S, Yeang C, Peletier MC, et al. Lipoprotein(a) and carotid intima-media thickness in children with familial hypercholesterolaemia in the Netherlands: a 20-year follow-up study. The lancet Diabetes & endocrinology. 2023;11(9):667-74.

2. Santos RD, Ruzza A, Wang B, Maruff P, Schembri A, Bhatia AK, et al. Evolocumab in paediatric heterozygous familial hypercholesterolaemia: cognitive function during 80 weeks of open-label extension treatment. European journal of preventive cardiology. 2024;31(3):302-10.

3. Santos RD, Wiegman A, Caprio S, Cariou B, Averna M, Poulouin Y, et al. Alirocumab in Pediatric Patients With Heterozygous Familial Hypercholesterolemia A Randomized Clinical Trial. JAMA pediatrics. 2024.

4. Wiegman A, Ruzza A, Hovingh GK, Santos RD, Mach F, Stefanutti C, et al. Evolocumab treatment reduces carotid intima-media thickness in paediatric patients with heterozygous familial hypercholesterolaemia. European journal of preventive cardiology. 2024.

Anhang S: Zusammenfassung der in den Primärstudien berichteten Nebenwirkungen (aus Guirguis-Blake 2023 (5) und Le Thi et al. übernommen)

Anhang S1: Adverse events reported in primary studies in paediatric familial hypercholesterolaemia (FH)

Study (Author, Year)	Intervention (IG) & control group (CG)	Adverse events (AE)	Intervention group (IG) (n/N, %)	Control group (CG) (n/N, %)
Avis 2010 (161) RCT, Duration: 12 wks	IG1: Rosuvastatin 20 mg/d IG2: Rosuvastatin 10 mg/d IG3: Rosuvastatin 5 mg/d CG: Placebo	Total AE	IG1: 24/44 (54.5) IG2: 28/44 (63.6) IG3: 21/42 (50.0)	25/46 (54.3)
		Withdrawals due to AE	IG1: 0/44 (0.0) IG2: 0/44 (0.0) IG3: 1/42 (2.4)	1/46 (2.2)
		Transaminase elevation ≥3xULN (ALT and/or AST ≥3xULN)	IG1: 2/44 (4.5) IG2: 1/44 (2.3) IG3: 0/42 (0.0)	0/46 (0.0)
		Abnormal Creatine Kinase (CK >10xULN)	IG1: 2/44 (4.5) IG2: 2/44 (4.5) IG3: 0/42 (0.0)	0/46 (0.0)
		Myalgia	IG1: 2/44 (4.5) IG2: 1/44 (2.3) IG3: 1/42 (2.4)	0/46 (0.0)
		Nausea/ vomiting	IG1: 2/44 (4.5) IG2: 0/44 (0.0) IG3: 2/42 (4.8)	2/46 (4.3)
		Headache	IG1: 9/44 (20.5) IG2: 7/44 (15.9) IG3: 6/42 (14.3)	9/46 (19.6)
		Influenza	IG1: 0/44 (0.0) IG2: 2/44 (4.5) IG3: 2/42 (4.8)	4/46 (8.7)
		Nasopharyngitis	IG1: 7/44 (15.9) IG2: 7/44 (15.9) IG3: 3/42 (7.1)	5/46 (10.9)
Braamskamp 2015 (156) RCT, Duration: 12 wks	IG1: Pitavastatin 4 mg/d IG2: Pitavastatin 2 mg/d IG3: Pitavastatin 1 mg/d CG: Placebo	Withdrawals due to AE	IG1: 1/26 (3.8) IG2: 1/27 (3.7) IG3: 0/26 (0.0)	0/27 (0.0)
		Liver-related AE with ALT >ULN (reference range 5-35 U/L)	IG1: 1/26 (3.8) IG2: 2/27 (7.4) IG3: 2/26 (7.7)	1/27 (3.7)
		Liver-related AE with AST >ULN (reference range 0-40 U/L)	IG1: 1/26 (3.8) IG2: 6/27 (22.2) IG3: 5/26 (19.2)	0/27 (0.0)
		Abnormal Creatine Kinase (CK >ULN [reference range 25-300 U/L])	IG1: 3/26 (11.5) IG2: 2/27 (7.4) IG3: 4/26 (15.4)	0/27 (0.0)
		Myalgia	IG1: 1/26 (3.8) IG2: 0/27 (0.0) IG3: 0/26 (0.0)	0/27 (0.0)
		Pyrexia and generalized rash	IG1: 1/26 (3.8) IG2: 0/27 (0.0) IG3: 0/26 (0.0)	0/27 (0.0)
Clauss 2005 (157) RCT, Duration:	IG: Lovastatin 20-40 mg/d CG: Placebo	Total AE	23/35 (65.7)	13/19 (68.4)
		Withdrawals due to AE	0/35 (0.0)	0/19 (0.0)
		Transaminase elevation ≥3xULN (ALT and/or AST ≥3x ULN [single or consecutive])	0/35 (0.0)	0/19 (0.0)

Study (Author, Year)	Intervention (IG) & control group (CG)	Adverse events (AE)	Intervention group (IG) (n/N, %)	Control group (CG) (n/N, %)
24 wks		Abnormal Creatine Kinase (CK from 5 to 10xULN)	0/35 (0.0)	0/19 (0.0)
		Abnormal Creatine Kinase (CK > 10xULN)	0/35 (0.0)	0/19 (0.0)
		Menstrual disorder	2/35 (5.7)	1/19 (5.3)
		Menstrual disorder, considered by the investigator to be possibly, probably or a result of treatment	0/35 (0.0)	1/19 (5.3)
		Abdominal pain	3/35 (8.6)	0/19 (0.0)
		Diarrhoea	2/35 (5.7)	0/19 (0.0)
		Nausea/ vomiting	1/35 (2.9)	1/19 (5.3)
		Headache	7/35 (20.0)	4/19 (21.1)
		Influenza	4/35 (11.4)	0/19 (0.0)
		Pharyngitis	6/35 (17.1)	2/19 (10.5)
		Upper respiratory tract infection	10/35 (28.6)	9/19 (47.4)
		Streptococcal pharyngitis	4/35 (11.4)	0/19 (0.0)
Couture 1998 (270), RCT, Duration: 6 wks	IG: Simvastatin 20 mg/d CG: Placebo	AE or unusual signs or symptoms	0/47 (0)	0/16 (0)
de Jongh 2002 (158) RCT, Duration: 28 wks	IG: Simvastatin 10-40 mg/d CG: Placebo	Total AE	0/28 (0.0)	0/22 (0.0)
		Withdrawal due to AE	0/28 (0.0)	0/22 (0.0)
de Jongh 2002 (158) RCT, Duration: 48 wks	IG: Simvastatin 10-40 mg/d CG: Placebo	Withdrawal due to AE	1/106 (0.9)	0/69 (0.0)
		Liver-related AE with ALT >3x ULN	1/86 (1.2)	0/58 (0.0)
		Liver-related AE with AST >3x ULN	1/86 (1.2)	0/58 (0.0)
		Abnormal Creatine Kinase (CK >10x ULN with or without muscular symptoms; 5-10x increase with symptoms)	1/86 (1.2)	1/58 (1.7)
		Myalgia	1/86 (1.2)	1/58 (1.7)
		Abdominal pain	1/86 (1.2)	0/58 (0.0)
		Cold sore	0/86 (0.0)	1/58 (1.7)
		Headache	2/86 (2.3)	0/58 (0.0)
		Weight gain	1/86 (1.2)	0/58 (0.0)
Knipscheer 1996 (78) RCT, Duration: 12 wks	IG1: Pravastatin 20 mg/d IG2: Pravastatin 10 mg/d IG3: Pravastatin 5 mg/d CG: Placebo	Total AE	IG1: 1/18 (5.6) IG2: 6/18 (33.3) IG3: 3/18 (16/7)	9/18 (50)
		Withdrawal due to AE	IG1: 0/18 (0.0) IG2: 0/18 (0.0) IG3: 0/18 (0.0)	0/18 (0.0)
		Liver-related AE with ALT >ULN (reference range <26 U/L)	IG1: 0/17 (0.0) IG2: 3/16 (18.8) IG3: 1/18 (5.6)	1/18 (5.6)
		Liver-related AE with AST >ULN (reference range <30 U/L)	IG1: 0/18 (0.0) IG2: 1/18 (5.6) IG3: 0/18 (0.0)	0/18 (0.0)
		Abnormal alkaline phosphatase (20-80 U/L)	IG1: 0/18 (0.0) IG2: 0/18 (0.0) IG3: 0/18 (0.0)	0/18 (0.0)
		Abnormal bilirubin (Total bilirubin <17 micromol/L)	IG1: 0/18 (0.0) IG2: 1/18 (5.6) IG3: 0/16 (0.0)	0/17 (0.0)

Study (Author, Year)	Intervention (IG) & control group (CG)	Adverse events (AE)	Intervention group (IG) (n/N, %)	Control group (CG) (n/N, %)
		Abnormal Creatine Kinase (CK > ULN [reference range <120 U/L])	IG1: 8/13 (61.5) IG2: 11/13 (84.6) IG3: 6/11 (54.5)	8/14 (57.1)
		Myalgia	IG1: 0/18 (0.0) IG2: 0/18 (0.0) IG3: 0/18 (0.0)	1/18 (5.6)
		Abnormal cortisol (Free, 0.22-0.65 µmol/L)	IG1: 3/18 (16.7) IG2: 5/18 (27.8) IG3: 2/18 (11.1)	2/18 (11.1)
		Abnormal TSH (0.4-4.0 mU/L)	IG1: 0/18 (0.0) IG2: 2/18 (11.1) IG3: 0/18 (0.0)	0/18 (0.0)
		Abdominal pain	IG1: 1/18 (5.6) IG2: 1/18 (5.6) IG3: 0/18 (0)	1/18 (5.6)
		Diarrhoea	IG1: 0/18 (0) IG2: 0/18 (0) IG3: 0/18 (0)	1/18 (5.6)
		Dyspepsia	IG1: 0/18 (0) IG2: 0/18 (0) IG3: 0/18 (0)	1/18 (5.6)
		Nausea/vomiting	IG1: 1/18 (5.6) IG2: 0/18 (0) IG3: 2/18 (11.1)	2/18 (11.1)
		Rash	IG1: 0/18 (0) IG2: 0/18 (0) IG3: 1/18 (5.6)	0/18 (0.0)
		Headache	IG1: 0/18 (0) IG2: 3/18 (16.7) IG3: 0/18 (0)	0/18 (0.0)
McCrindle 2003 (159) RCT, Duration: 26 wks	IG: Atorvastatin 10-20 mg/d CG: Placebo	Total AE	88/140 (62.9)	29/47 (61.7)
		Withdrawal due to AE	1/140 (0.7)	0/47 (0.0)
		Liver-related AE with ALT >3x ULN	1/140 (0.7)	0/47 (0.0)
		Liver-related AE with AST >3x ULN	2/140 (1.4)	0/47 (0.0)
		Difference in Tanner Stage	39/140 (28)	15/47 (31)
		Abdominal pain	6/140 (4.3)	3/47 (6.4)
		Accidental injury	13/140 (9.3)	2/47 (4.3)
		Fever	2/140 (1.4)	3/47 (6.4)
		Headache	13/140 (9.3)	3/47 (6.4)
		Infection (not otherwise specified)	27/140 (19.3)	7/47 (14.9)
		Influenza	9/140 (6.4)	6/47 (12.8)
		Pharyngitis	9/140 (6.4)	3/47 (6.4)
Stein 1999 (160) RCT, Duration: up to 48 wks	IG: Lovastatin 10-40 mg/d CG: Placebo	Total AE	47/67 (70.1)	48/65 (73.8)
		Withdrawal due to AE	1/67 (1.5)	2/65 (3.1)
		Liver-related AE with ALT >3x ULN (ULN, <25)	0/61 (0.0)	0/49 (0.0)
		Liver-related AE with AST >3x ULN (ULN, <22)	0/61 (0.0)	0/49 (0.0)
		Abnormal Creatine Kinase (CK >5x ULN)	3/61 (4.9)	1/49 (2.0)
		Abnormal Creatine Kinase (CK >10x ULN)	0/61 (0.0)	0/49 (0.0)
		Arthropathy	1/67 (1.5)	2/65 (3.1)
		Myalgia	3/67 (4.5)	4/65 (6.2)
		Gynecomastia	1/67 (1.5)	1/65 (1.5)
		Abdominal pain	7/67 (10.4)	6/65 (9.2)

Study (Author, Year)	Intervention (IG) & control group (CG)	Adverse events (AE)	Intervention group (IG) (n/N, %)	Control group (CG) (n/N, %)
		Diarrhoea	1/67 (1.5)	4/65 (6.2)
		Gastroenteritis	5/67 (7.5)	2/65 (3.1)
		Skin disease (Not otherwise specified)	6/67 (9.0)	7/65 (10.8)
		ENT infection	7/67 (10.4)	6/65 (9.2)
		Lymphadenopathy	2/67 (3.0)	0/65 (0.0)
		Respiratory tract infection	32/67 (47.8)	29/65 (44.6)
		Sleep disorder	1/67 (1.5)	0/65 (0.0)
Wiegman 2004 (79) RCT, Duration: 104 wks	IG: Pravastatin 20-40 mg/d CG: Placebo	Total AE	4/104 (3.8)	5/107 (4.7)
		Withdrawal due to AE	0/104 (0.0)	0/107 (0.0)
		Liver-related AE with ALT >3x ULN	0/104 (0.0)	0/107 (0.0)
		Liver-related AE with AST >3x ULN	0/104 (0.0)	2/107 (1.9)
		Abnormal Creatine Kinase (CK >4x ULN)	4/104 (3.8)	3/107 (2.8)
		Difference in Tanner Stage	63/104 (61) Females: 36/55 (65) Males: 27/49 (55)	68/107 (64) Females: 34/56 (61) Males: 34/51 (67)
Tonstad 1996 (163) RCT, Duration: 52 wks	IG: Cholestyramine 8 mg/d CG: Placebo	Withdrawal due to AE	14/36 (38.9)	10/36 (27.8)
		Abdominal pain	2/22 (9.1)	3/26 (11.5)
		Appendectomy	0/22 (0.0)	1/26 (3.8)
		Diarrhoea	2/22 (9.1)	0/26 (0.0)
		Nausea/vomiting	3/22 (13.6)	1/26 (3.8)
		Intestinal obstruction	1/22 (4.5)	0/26 (0.0)
		Folate deficiency (<230 nmol/L)	1/22 (4.5)	0/26 (0.0)
		Headache	1/22 (4.5)	0/26 (0.0)
		Vitamin D Subnormal levels (<30 nmol/L)	3/22 (13.6)	0/23 (0.0)
Tonstad 1996 b (164) RCT, Duration: 8 wks	IG: Colestipol 10 g/d CG: Placebo	Withdrawal due to AE	0/33 (0.0)	0/33 (0.0)
Stein 2010 (162) RCT, Duration: 8 wks	IG1: Colesevelam 3.75 g/d IG2: Colesevelam 1.875 g/d CG: Placebo	Total AE	IG1: 4/64 (6.3) IG2: 7/65 (10.8)	7/65 (10.8)
		Withdrawal due to AE	IG1: 1/64 (1.6) IG2: 3/65 (4.6)	0/65 (0.0)
		Abdominal pain	IG1: 1/64 (1.6) IG2: 1/65 (1.5)	0/65 (0.0)
		Diarrhoea	IG1: 2/64 (3.1) IG2: 0/65 (0.0)	1/65 (1.5)
		Gastroenteritis	IG1: 1/64 (1.6) IG2: 1/65 (1.5)	0/65 (0.0)
		Nausea	IG1: 0/64 (0.0) IG2: 2/65 (3.1)	1/65 (1.5)
		Vomiting	IG1: 1/64 (1.6) IG2: 2/65 (3.1)	1/65 (1.5)
		Myalgia	IG1: 0/64 (0.0) IG2: 2/65 (3.1)	0/65 (0.0)
		Pain in extremity	IG1: 0/64 (0.0) IG2: 2/65 (3.1)	0/65 (0.0)
		Creatinine phosphokinase increase	IG1: 1/64 (1.6) IG2: 2/65 (3.1)	0/65 (0.0)
		Dizziness	IG1: 2/64 (3.1) IG2: 0/65 (0.0)	0/65 (0.0)
		ENT infection	IG1: 1/64 (1.6) IG2: 1/65 (1.5)	0/65 (0.0)
		Fatigue	IG1: 2/64 (3.1) IG2: 3/65 (4.6)	1/65 (1.5)

Study (Author, Year)	Intervention (IG) & control group (CG)	Adverse events (AE)	Intervention group (IG) (n/N, %)	Control group (CG) (n/N, %)
		Headache	IG1: 2/64 (3.1) IG2: 3/65 (4.6)	2/65 (3.1)
		Influenza	IG1: 2/64 (3.1) IG1: 0/65 (0.0)	0/65 (0.0)
		Nasopharyngitis	IG1: 4/64 (6.3) IG2: 4/65 (6.2)	3/65 (4.6)
		Pharyngolaryngeal pain	IG1: 0/64 (0.0) IG2: 2/65 (3.1)	0/65 (0.0)
		Respiratory tract infection	IG1: 1/64 (1.6) IG2: 1/65 (1.5)	3/65 (4.6)
		Rhinitis	IG1: 0/64 (0.0) IG2: 3/65 (4.6)	0/65 (0.0)
Kusters 2015 (165) RCT, Duration: 12 wks	IG: Ezetimibe 10 mg/d CG: Placebo	Total AE	56/92 (60.9)	25/45 (55.6)
		Withdrawal due to AE	3/92 (3.3)	0/45 (0.0)
		Abdominal pain	4/92 (4.3)	5/45 (11.1)
		Diarrhoea	1/92 (1.1)	4/45 (8.9)
		Liver-related AE with ALT >3× ULN	1/92 (1.1)	0/45 (0.0)
		Liver-related AE with AST >3× ULN, consecutive	0/92 (0.0)	0/45 (0.0)
		Abnormal liver function	1/92 (1.1)	0/45 (0.0)
		Abnormal CK>5× ULN	0/92 (0.0)	0/45 (0.0)
		Abnormal CK>10× ULN with or without clinical muscle symptoms	0/92 (0.0)	0/45 (0.0)
		Rhabdomyolysis/ myopathy	0/92 (0.0)	0/45 (0.0)
		Skin and subcutaneous tissue disorders	5/92 (5.4)	3/45 (6.7)
		Fever	4/92 (4.3)	2/45 (4.4)
		Headache	4/92 (4.3)	6/45 (13.3)
		Influenza	5/92 (5.4)	3/45 (6.7)
		Hypersensitivity	7/92 (7.6)	4/45 (8.9)
		Nasopharyngitis	10/92 (10.9)	5/45 (11.1)
		Pancreatitis	0/92 (0.0)	0/45 (0.0)
		Upper RTI	7/92 (7.6)	1/45 (2.2)
		Respiratory, thoracic, and mediastinal disorders	7/92 (7.6)	4/45 (8.9)
		Tonsilitis	4/92 (4.3)	1/45 (2.2)
		Cholecystitis/cholelithiasis	0/92 (0.0)	0/45 (0.0)
Santos 2020 (168) RCT, Duration: 24 wks	IG: Evolocumab 420 mg/month CG: Placebo	Total AE	64/104 (61.5)	34/53 (64.2)
		Withdrawal due to AE	1/104 (1.0)	0/53 (0.0)
		Constipation	3/104 (2.9)	0/53 (0.0)
		Gastroenteritis	5/104 (4.8)	4/53 (7.5)
		Liver-related AE with ALT >3× ULN	0/104 (0.0)	0/53 (0.0)
		Abnormal CK>5xULN	0/104 (0.0)	0/53 (0.0)
		Fever	3/104 (2.9)	3/53 (5.7)
		Headache	11/104 (10.6)	1/53 (1.9)
		Difference in change in Tanner stage	No significant difference between groups	
		Influenza-like illness	3/104 (2.9)	0/53 (0.0)
		Influenza	6/104 (5.8)	2/53 (3.8)
		Injection-site reaction	1/104 (1.0)	0/53 (0.0)
		Nasopharyngitis	12/104 (11.5)	6/53 (11.3)
		Oropharyngeal pain	7/104 (6.7)	0/53 (0.0)
		New-onset diabetes	0/104 (0.0)	0/53 (0.0)
		Respiratory tract infection	6/104 (5.8)	1/53 (1.9)
	IG1: Alirocumab Q2W	Total AE	IG1: 26/49 (53.1) IG2: 26/52 (50.0)	CG1: 13/25 (52.0) CG2: 16/27 (59.3)

Study (Author, Year)	Intervention (IG) & control group (CG)	Adverse events (AE)	Intervention group (IG) (n/N, %)	Control group (CG) (n/N, %)
Santos 2024 (167) RCT, Duration: 24 wks	CG1: Placebo IG2: Alirocumab Q4W CG2: Placebo	Withdrawal due to AE	IG1: 0/49 (0) IG2: 2/52 (3.8)	CG1: 0/25 (0) CG2: 0/27 (0)
		Serious AE	IG1: 4/49 (8.2) IG2: 2/52 (3.8)	CG1: 1/25 (4.0) CG2: 1/27 (3.7)
		Treatment-related AE	IG1: 4/49 (8.2) IG2: 7/52 (13.5)	CG1: 1/25 (4.0) CG2: 0/27 (0)
		Nasopharyngitis	IG1: 7/49 (14.3) IG2: 1/52 (1.9)	CG1: 2/25 (8.0) CG2: 2/27 (7.4)
		Upper respiratory tract infection	IG1: 3/49 (6.1) IG2: 3/52 (5.8)	CG1: 3/25 (12.0) CG2: 3/27 (11.1)
		Tonsillitis	IG1: 3/49 (6.1) IG2: 0/52 (0)	CG1: 1/25 (4.0) CG2: 1/27 (3.7)
		Headache	IG1: 3/49 (6.1) IG2: 4/52 (7.0)	CG1: 2/25 (8.0) CG2: 1/27 (3.7)
		Migraine	IG1: 0/49 (0) IG2: 0/52 (0)	CG1: 2/25 (8.0) CG2: 0/27 (0)
		Pharyngitis	IG1: 1/49 (2.0) IG2: 0/52 (0)	CG1: 0/25 (0) CG2: 1/27 (3.7)
		Rhinitis	IG1: 1/49 (2.0) IG2: 1/52 (1.9)	CG1: 1/25 (4.0) CG2: 0/27 (0)
		Sinusitis	IG1: 1/49 (2.0) IG2: 0/52 (0)	CG1: 0/25 (0) CG2: 0/27 (0)
		Laryngitis	IG1: 0/49 (0) IG2: 1/52 (1.9)	CG1: 0/25 (0) CG2: 0/27 (0)
		Syncope	IG1: 0/49 (0) IG2: 2/52 (3.8)	CG1: 0/25 (0) CG2: 0/27 (0)
		Disturbance in attention and memory	IG1: 0/49 (0) IG2: 1/52 (1.9)	CG1: 0/25 (0) CG2: 0/27 (0)
		Hypoesthesia	IG1: 0/49 (0) IG2: 1/52 (1.9)	CG1: 0/25 (0) CG2: 0/27 (0)
Wheeler 1985 (166) RCT, Duration: 13 wks	Bezafibrate 10-20 mg/kg/d	Elevated ALT (not otherwise specified)	1/14 (7.1)	0/14 (0.0)
		Abnormal alkaline phosphatase	1/14 (7.1)	0/14 (0.0)
van der Graaf 2008 (169) RCT, Duration: 33 wks	Simvastatin 10-40 mg/d + ezetimibe 10-mg/d	Withdrawal due to AE	2/122 (1.6)	1/118 (0.8)
		Abdominal pain	6/126 (4.8)	3/122 (2.5)
		Elevated Liver (NOS)	6/126 (4.8)	3/122 (2.5)
		Myalgia	7/126 (5.6)	1/122 (0.8)
		Diarrhoea	9/126 (7.1)	3/122 (2.5)
		Nausea	8/126 (6.3)	4/122 (3.3)
		Vomiting	5/126 (4.0)	6/122 (4.9)
		Cough	4/126 (3.2)	8/122 (6.6)
		Acne	4/126 (3.2)	9/122 (7.4)
		Headache	16/126 (12.7)	16/122 (13.1)
		Sexual maturation	No significant differences between groups	
		Influenza	8/126 (6.3)	12/122 (9.8)
		Height with 0 to <10% change	111/126 (88.1)	106/122 (86.9)
		Nasopharyngitis	27/126 (21.4)	27/122 (22.1)
		Pharyngolaryngeal pain	6/126 (4.8)	3/122 (2.5)
		Sinusitis	6/126 (4.8)	5/122 (4.1)
Kinnear 2020 (170) RCT, Duration: 12 wks	Behavioural intervention	No adverse events were reported		
de Jongh 2003 (174) Randomized crossover,	Plant sterols 2.3g/d	No adverse events were reported		

Study (Author, Year)	Intervention (IG) & control group (CG)	Adverse events (AE)	Intervention group (IG) (n/N, %)	Control group (CG) (n/N, %)
Duration: 4 wks				
Amundsen 2002 (173**)** Randomized crossover, Duration: 8 wks	Plant sterols 1.6g/d	No adverse events were reported		
Engler 2005 (171**)** Randomized crossover, Duration: 6 wks	DHA 1.2 g/d	No adverse events were reported		
Gylling 1995 (172**)** Randomized crossover, Duration: 6 wks	Sitostanol 3g/d	No adverse events were reported		

Anhang S2: Adverse events reported in primary studies in paediatric multifactorial dyslipidaemia (MFD)

Study (Author, Year)	Intervention (IG) & control group (CG)	Adverse events (AE)	Intervention group (IG) (n/N, %)	Control group (CG) (n/N, %)
DISC Collaborative Research Group 1995 (175, 177) RCT, Duration: 156 wks and 385 wks	IG: Dietary/ Behavioural Intervention (19 min, individual sessions with case manager; 31 min group sessions with dietitian, behaviourists, and health educators for 7 years) CG: Usual care	Anxiety Score >45 State-trait Anxiety Inventory for Children, (STAIC): OR: 0.40; 95%CI: 0.12 to 1.36; p=0.143	Week 0: 14/289 (4.8) Week 156: 4/289 (1.4)	Week 0: 11/271 (4.1) Week 156: 10/271 (3.7)
		Suicidal ideation (from the Child Depression Inventory)	Week 0: 3/334 (0.9) Week 156: 1/289 (0.3)	Week 0: 0/329 (0.0) Week 156: 0/271 (0.0)
		Self-harm, suicide attempt, or suicide talk	Week 0: 0/203 (0.0) Week 156: 6/203 (3.0)	Week 0: 0/196 (0.0) Week 156: 5/196 (2.6)
		Depression Score ≥ 14, Child Depression Inventory (CDI): OR: 0.24; 95%CI: 0.09 to 0.65; p=0.005	Week 0: 26/289 (9.0) Week 156: 6/289 (2.1)	Week 0: 16/271 (5.9) Week 156: 18/271 (6.6)
		Behaviour problem (CBCL Score >63): OR: 0.93; 95%CI: 0.34 to 2.52; p=0.881	Week 0: 8/203 (3.9) Week 156: 12/203 (5.9)	Week 0: 14/196 (7.1) Week 156: 14/196 (7.1)
		Requiring referral for evaluation of low serum ferritin	Week 156: 3	Week 156: 1
		Requiring further evaluation for growth	Week 156: 19	Week 156: 28
		Adverse effects on height	Week 385: 0/294 (0.0)	Week 156: 0/283 (0.0)
		Adverse effects on ferritin	Week 385: 0/287 (0.0)	Week 156: 0/270 (0.0)
Shannon 1994 (176) RCT, Duration: 52 wks	IG1: 10 audiotape storybooks, paper-pencil activities and manual with parent IG2: One 45- to 60-minute counselling	Behavioural problem (Conners Parent Rating Scale, 48-item scale on which parents rated the extent of problem behaviour symptoms)	Mean change from baseline of IG1: -1.60 (NR) IG2: -1.80 (NR)	Mean change from baseline of CG: -2.40 (NR)
		Health beliefs 5-item measure designed for this study; higher scores signify perceptions of better health	Mean change from baseline of IG1: 0.00 (NR) IG2: -0.20 (NR)	Mean change from baseline of CG: -0.10 (NR)
Wong 2013 (179) RCT, Duration: 4 wks	IG: Flaxseed 30 g/d (in muffins and breads baked with ground flaxseed) CG: Placebo (Identical muffins and bread, containing whole-wheat flour in place of flaxseed)	Total AE	0/16 (0.0)	0/16 (0.0)
		Withdrawal due to AE	0/16 (0.0)	0/16 (0.0)
Gidding 2014 (178) Randomized crossover, Duration: 8 wks	IG: Fish oil 4g/d CG: Corn oil placebo	Withdrawal due to AE	0/NR (0.0)	0/NR (0.0)

Anhang S3: Adverse events reported in primary studies in paediatric FH/MFD

Study (Author, Year)	Intervention (IG) & control group (CG)	Adverse events (AE)	Intervention group (IG) (n/N, %)	Control group (CG) (n/N, %)
Verduci 2014 (180) RCT, Duration: 16 wks	IG 1: DHA + EPA 500mg/d IG 2: DHA 500mg/d CG: Placebo	Total AE	IG1: 0/12 (0.0) IG2: 0/12 (0.0)	0/12 (0.0)
Guardamagna 2013 (183) Randomized crossover Duration: 8wks	IG: Glucomannan 2-3 g/d CG: Placebo	Flatulence, abdominal discomfort, and increased stool frequency	4/18 (22.2)	0/18 (0.0)
		Increased satiety	2/18 (11.1)	0/18 (0.0)
Martino 2005 (182) RCT, Duration: 8 wks	IG: Glucomannan 2-3 g/d CG: Usual care	Total AE	0/NR (NR)	0/NR (NR)
Del Bo 2019 (185) RCT, Duration: 8 wks	IG: 4xhempseed oil gel capsules/d CG: Usual care	No AE reported		
Deon 2018 (184) RCT, Duration: 8 wks	IG1: 15-30 g/d portion of hazelnuts with skin IG2: 15-30 g/d portion of hazelnuts without skin CG: Usual care	No AE reported		
Dennison 1993 (181) Randomized crossover, Duration: 4-5 wks	IG: Psyllium Fiber 6g/d (Ready-to-eat cereals with water-soluble psyllium fibre) CG: Placebo	Diarrhoea	0/20 (0.0)	1/20 (5.0)
Guardamagna 2014 (186) Randomized crossover, Duration: 12 wks	IG: one capsule of probiotic with 3 strains of Bifidobacterium (B. animals subspecies lactis MB 2409, B. bifidum MB 109B, and B. longum subspecies longum BL04, each 1x109 CFU) CG: Placebo	Serious drug-related AE	0/37 (0.0)	0/36 (0.0)
		Withdrawal due to AE	0/37 (0.0)	0/36 (0.0)
		Abdominal pain	2/37 (5.4)	1/36 (2.8)

Anhang T: Suchstrategie der Kontextfrage 1

Wir verwendeten einen validierten Suchfilter zur Identifikation von systematischen Reviews und/oder Metaanalysen (outlined in CADTH Search Filters Database 2024, available from https://searchfilters.cadth.ca/link/33, accessed 2024-05-14) und einen validierten Suchfilter für Kinder und Jugendliche (4).

Wir übernahmen Suchbegriffe von Guirguis-Blake et al (5), die die relevanten Fettstoffwechselstörungen (familiäre Hyperlipidämie und multifaktorielle Dyslipidämie) und gesundheitliche Endpunkte (z.B. kardiovaskuläre Ereignisse, Mortaliät) beschreiben.

MEDLINE (Ovid)

Date of search: 18.10.2024

Result: 319 records

Database: Ovid MEDLINE(R) ALL <1946 to October 17, 2024>

1 Cholesterol/bl (66340)
2 Triglycerides/bl (52697)
3 Lipoproteins/bl (20962)
4 Cholesterol, HDL/ (32420)
5 Cholesterol, LDL/ (33402)
6 Apolipoprotein B-100/ (2401)
7 Apolipoprotein B 100.ti,ab. (1318)
8 apob 100.ti,ab. (1202)
9 apo b 100.ti,ab. (627)
10 ((high$2 or elevated or abnormal$2 or aberr$) adj3 (cholesterol or lipid$ or LDL$ or lipoprotein$)).ti,ab. (119512)
11 ((low or lower$3 or decreas$ or deficien$ or abnormal$2 or aberr$) adj3 HDL$).ti,ab. (21695)
12 or/1-11 (221586)
13 Atherosclerosis/ (48473)
14 Carotid Intima-Media Thickness/ (7149)
15 Carotid Arteries/ (35236)
16 Vascular Stiffness/ (8809)
17 Endothelium, Vascular/ (92811)
18 (carotid intima-media thickness or CIMT or CIM$ or coronary arter$ or CAC or arterial plaque$ or artery wall thickness or artery stiffness or vascular stiffness or endothelial dysfunction$ or vascular endothelium).ti,ab,kf,kw,tw. (327517)
19 or/13-18 (471435)
20 12 or 19 (667664)
21 exp adolescent/ or exp child/ or exp infant/ or (infant disease* or childhood

disease*).ti,ab,kf. or (adolescen* or babies or baby or boy? or boyfriend or boyhood or child* or girl? or infant* or juvenil* or kid? or minors or minors* or neonat* or neonat* or newborn* or new-born* or paediatric* or peadiatric* or pediatric* or perinat* or preschool* or puber* or pubescen* or school* or teen* or toddler? or underage? or under-age? or youth*).ti,ab,kf. (5210210)
22 20 and 21 (57005)
23 Cardiovascular Diseases/ (187968)
24 Coronary Artery Disease/ (80359)
25 Myocardial Infarction/ (183797)
26 Stroke/ (142180)
27 Ischemic Stroke/ (13988)
28 Mortality/ (50418)
29 Morbidity/ (34976)
30 (cardiovascular disease or CVD or CVD event$ or cardio$ diseas$ or heart disease or heart diseas$ or coronary artery disease or stroke or myocardial infarction or cardiac event$ or atherosclerosis progression).ti,ab,kf,kw,tw. (1007201)
31 or/23-30 (1251180)
32 Adult/ (5625177)
33 (adult or adult$ or midlife or aged or middle age$ or older age$).ti,ab,kf,kw,tw. (2381642)
34 32 or 33 (7093612)
35 31 and 34 (361860)
36 22 and 35 (12572)
37 (association or associat$ or link or link$ or correlation or correlat$ or connection or connect$ or relationship$ or relat$ or impact).ti,ab,kf,kw,tw. (13560798)
38 (risk factor$ or predictor$ or determinant$).ti,ab,kf,kw,tw. (1582190)
39 (odd$ ratio$ or relative risk$ or hazard ratio$ or risk ratio$ or logistic regression or (multivariable adj3 regression$)).ti,ab,kf,kw,tw. (1034776)
40 37 or 38 or 39 (14077565)
41 36 and 40 (10131)
42 (systematic review or meta-analysis).pt. (364789)
43 meta-analysis/ or systematic review/ or systematic reviews as topic/ or meta-analysis as topic/ or "meta analysis (topic)"/ or "systematic review (topic)"/ or exp technology assessment, biomedical/ or network meta-analysis/ (407485)
44 ((systematic* adj3 (review* or overview*)) or (methodologic* adj3 (review* or overview*))).ti,ab,kf. (384920)
45 ((quantitative adj3 (review* or overview* or synthes*)) or (research adj3 (integrati* or overview*))).ti,ab,kf. (18375)
46 ((integrative adj3 (review* or overview*)) or (collaborative adj3 (review* or overview*)) or (pool* adj3 analy*)).ti,ab,kf. (44214)
47 (data synthes* or data extraction* or data abstraction*).ti,ab,kf. (47599)

48 (handsearch* or hand search*).ti,ab,kf. (11783)
49 (mantel haenszel or peto or der simonian or dersimonian or fixed effect* or latin square*).ti,ab,kf. (39683)
50 (met analy* or metanaly* or technology assessment* or HTA or HTAs or technology overview* or technology appraisal*).ti,ab,kf. (13490)
51 (meta regression* or metaregression*).ti,ab,kf. (17254)
52 (meta-analy* or metaanaly* or systematic review* or biomedical technology assessment* or bio-medical technology assessment*).mp,hw. (543794)
53 (medline or cochrane or pubmed or medlars or embase or cinahl).ti,ab,hw. (400874)
54 (cochrane or (health adj2 technology assessment) or evidence report).jw. (22150)
55 (comparative adj3 (efficacy or effectiveness)).ti,ab,kf. (19831)
56 (outcomes research or relative effectiveness).ti,ab,kf. (12000)
57 ((indirect or indirect treatment or mixed-treatment or bayesian) adj3 comparison*).ti,ab,kf. (4787)
58 (multi* adj3 treatment adj3 comparison*).ti,ab,kf. (319)
59 (mixed adj3 treatment adj3 (meta-analy* or metaanaly*)).ti,ab,kf. (182)
60 umbrella review*.ti,ab,kf. (2301)
61 (multi* adj2 paramet* adj2 evidence adj2 synthesis).ti,ab,kf. (15)
62 (multiparamet* adj2 evidence adj2 synthesis).ti,ab,kf. (19)
63 (multi-paramet* adj2 evidence adj2 synthesis).ti,ab,kf. (13)
64 or/42-63 (787019)
65 41 and 64 (328)
66 limit 65 to (english or german) (319)

Anhang U: Eingeschlossene SÜ/MA in der Bewertung für die Kontextfrage 1

1. Guirguis-Blake JM, Evans CV, Coppola EL, Redmond N, Perdue LA. Screening for Lipid Disorders in Children and Adolescents: Updated Evidence Report and Systematic Review for the US Preventive Services Task Force. JAMA : the journal of the American Medical Association. 2023;330(3):261-74.

2. Masson W, Barbagelata L, Corral P, Nogueira JP. Association between lipid markers in childhood/adolescence and cardiovascular events in adulthood: A systematic review. Arch Argent Pediatr. 2024;122(2):e202310094.

3. Stanesby O, Armstrong MK, Otahal P, Goode JP, Fraser BJ, Negishi K, et al. Tracking of serum lipid levels from childhood to adulthood: Systematic review and meta-analysis. Atherosclerosis. 2024;391:117482.

4. Zhang Y, Pletcher MJ, Vittinghoff E, Clemons AM, Jacobs DR, Jr., Allen NB, et al. Association Between Cumulative Low-Density Lipoprotein Cholesterol Exposure During Young Adulthood and Middle Age and Risk of Cardiovascular Events. JAMA Cardiol. 2021;6(12):1406-13.

Anhang V: Suchstrategie der Kontextfrage 2 und 3

Wir verwendeten einen validierten Suchfilter für Kinder und Jugendliche (4) und übernahmen Suchbegriffe von Guirguis-Blake et al (5), die die relevanten Fettstoffwechselstörungen (familiäre Hyperlipidämie und multifaktorielle Dyslipidämie) und lipidsenkende Therapie beschreiben.

MEDLINE (Ovid)

Date of search: 18.10.2024

Result: 2092 records

Database: Ovid MEDLINE(R) ALL <1946 to October 17, 2024>

1 Hyperlipidemias/ or Dyslipidemias/ or Hypercholesterolemia/ or Hyperlipoproteinemia Type ii/ or Hyperlipidemia, Familial Combined/ (77525)
2 (hyperlipid?emi$ or dyslipid?emi$ or hypercholesterol?emi$ or heterozygous fh or heterozygous familial hypercholesterol?emi$ or homozygous fh or homozygous familial hypercholesterol?emi$ or (familial adj3 hypercholesterol?emi$) or (familial adj3 hyperlipid?emi$)).ti,ab,kf. (122779)
3 1 or 2 (152296)
4 (lipid lowering therapy or lipid lower$ or lipid-lower or cholesterol lowering drug$ or dyslipidemia treatment or antihyperlipidemic agent$ or hypolipidemic$ or anticholesteremic$ or antilipidemic$ or statin$).ti,ab,kf. (75803)
5 (pharmacotherapy or pharmacological treatment or pharmacological therapy or drug therapy or medical treatment or pharmacological intervention or drug administration or drug$ or treat$ or therap$ or medicat$ or management).ti,ab,kf. (10820395)
6 Hyperlipidemias/dt, th or Dyslipidemias/dh, th or Hypercholesterolemia/dt, th or Hyperlipoproteinemia Type ii/dt, th or Hyperlipidemia, Familial Combined/dt, th (23886)
7 4 or 5 or 6 (10841475)
8 exp adolescent/ or exp child/ or exp infant/ or (infant disease* or childhood disease*).ti,ab,kf. or (adolescen* or babies or baby or boy? or boyfriend or boyhood or child* or girl? or infant* or juvenil* or kid? or minors or minors* or neonat* or neonat* or newborn* or new-born* or paediatric* or peadiatric* or pediatric* or perinat* or preschool* or puber* or pubescen* or school* or teen* or toddler? or underage? or under-age? or youth*).ti,ab,kf. (5210210)
9 3 and 7 and 8 (8287)
10 (start or start$ or begin or initiation or initiat$ or early treat$ or early therapy or early therap$ or early intervent$ or early drug$ or early invention or early management or early manag$ or early$).ti,ab,kf,kw,tw. (3178523)
11 Medication Adherence/ or "Treatment Adherence and Compliance"/ (26753)
12 (adherence or adheren$ or patient adherence or patient adheren$ or therap$ complian$

or treat$ complian$ or complian$).ti,ab,kf,tw. (375202)

13 11 or 12 (380973)

14 10 or 13 (3501638)

15 9 and 14 (2327)

16 limit 15 to (yr="1990 -Current" and (english or german)) (2092)

Anhang W: Eingeschlossene Studien in der Bewertung für die Kontextfrage 2 und 3

1. Benekos T, Kosmeri C, Vlahos A, Milionis H. Nine-year overview of dyslipidemia management in children with heterozygous familial hypercholesterolemia: a university hospital outpatient lipid clinic project in Northwestern Greece. J Pediatr Endocrinol Metab. 2020;33(4):533-8.

2. Bogsrud MP, Langslet G, Wium C, Johansen D, Svilaas A, Holven KB. Treatment goal attainment in children with familial hypercholesterolemia: A cohort study of 302 children in Norway. J. 2018;12(2):375-82.

3. Braamskamp MJ, Kusters DM, Avis HJ, Smets EM, Wijburg FA, Kastelein JJ, et al. Long-term statin treatment in children with familial hypercholesterolemia: more insight into tolerability and adherence. Paediatr Drugs. 2015;17(2):159-66.

4. Dharmayat KI. Familial hypercholesterolaemia in children and adolescents from 48 countries: a cross-sectional study. Lancet. 2024;403(10421):55-66.

5. Johansen AK, Bogsrud MP, Roeters van Lennep J, Narverud I, Langslet G, Retterstol K, et al. Long term follow-up of children with familial hypercholesterolemia and relatively normal LDL-cholesterol at diagnosis. J. 2021;15(2):375-8.

6. Kavey RW, Manlhiot C, Runeckles K, Collins T, Gidding SS, Demczko M, et al. Effectiveness and Safety of Statin Therapy in Children: A Real-World Clinical Practice Experience. CJC Open. 2020;2(6):473-82.

7. Langslet G, Johansen AK, Bogsrud MP, Narverud I, Risstad H, Retterstol K, et al. Thirty percent of children and young adults with familial hypercholesterolemia treated with statins have adherence issues. Am J Prev Cardiol. 2021;6:100180.

8. Lewek J, Konopka A, Starostecka E, Penson PE, Maciejewski M, Banach M. Clinical Features of Familial Hypercholesterolemia in Children and Adults in EAS-FHSC Regional Center for Rare Diseases in Poland. J. 2021;10(19):22.

9. Luirink IK, Wiegman A, Kusters DM, Hof MH, Groothoff JW, de Groot E, et al. 20-Year Follow-up of Statins in Children with Familial Hypercholesterolemia. N Engl J Med. 2019;381(16):1547-56.

10. Peretti N, Vimont A, Mas E, Lemale J, Reynaud R, Tounian P, et al. Treatment of pediatric heterozygous familial hypercholesterolemia 7 years after the EAS recommendations: Real-world results from a large French cohort. Arch Pediatr. 2024;31(3):188-94.

11. Ramaswami U, Cooper J, Humphries SE. The UK Paediatric Familial Hypercholesterolaemia Register: preliminary data. Arch Dis Child. 2017;102(3):255-60.

12. Ramaswami U, Futema M, Bogsrud MP, Holven KB, Roeters van Lennep J, Wiegman A, et al. Comparison of the characteristics at diagnosis and treatment of children with heterozygous familial hypercholesterolaemia (FH) from eight European countries. Atherosclerosis. 2020;292:178-87.

13. Sonmez A, Demirci I, Haymana C, Tasci I, Ayvali MO, Ata N, et al. Clinical characteristics of adult and paediatric patients with familial hypercholesterolemia: A real-life cross-sectional study from the Turkish National Database. Atherosclerosis. 2023;375:9-20.

14. Yeung J, Chisholm K, Spinks C, Srinivasan S. Familial hypercholesterolaemia: Experience of a tertiary paediatric lipid clinic. J Paediatr Child Health. 2021;57(8):1201-7.

Anhang X: Suchstrategie der Kontextfrage 4

Wir verwendeten einen validierten Suchfilter für Kinder und Jugendliche (4) und übernahmen Suchbegriffe von Guirguis-Blake et al (5), die die relevanten Fettstoffwechselstörungen (familiäre Hyperlipidämie und multifaktorielle Dyslipidämie) und lipidsenkende Therapie beschreiben.

MEDLINE (Ovid)

Date of search: 18.10.2024

Result: 665 records

Database: Ovid MEDLINE(R) ALL <1946 to October 17, 2024>

1 Hyperlipidemias/ or Dyslipidemias/ or Hypercholesterolemia/ or Hyperlipoproteinemia Type ii/ or Hyperlipidemia, Familial Combined/ (77525)
2 (hyperlipid?emi$ or dyslipid?emi$ or hypercholesterol?emi$ or heterozygous fh or heterozygous familial hypercholesterol?emi$ or homozygous fh or homozygous familial hypercholesterol?emi$ or (familial adj3 hypercholesterol?emi$) or (familial adj3 hyperlipid?emi$)).ti,ab,kf. (122779)
3 1 or 2 (152296)
4 (lipid lowering therapy or lipid lower$ or lipid-lower or cholesterol lowering drug$ or dyslipidemia treatment or antihyperlipidemic agent$ or hypolipidemic$ or anticholesteremic$ or antilipidemic$ or statin$).ti,ab,kf. (75803)
5 (pharmacotherapy or pharmacological treatment or pharmacological therapy or drug therapy or medical treatment or pharmacological intervention or drug administration or drug$ or treat$ or therap$ or medicat$ or management).ti,ab,kf. (10820395)
6 Hyperlipidemias/dt, th or Dyslipidemias/dh, th or Hypercholesterolemia/dt, th or Hyperlipoproteinemia Type ii/dt, th or Hyperlipidemia, Familial Combined/dt, th (23886)
7 4 or 5 or 6 (10841475)
8 exp adolescent/ or exp child/ or exp infant/ or (infant disease* or childhood disease*).ti,ab,kf. or (adolescen* or babies or baby or boy? or boyfriend or boyhood or child* or girl? or infant* or juvenil* or kid? or minors or minors* or neonat* or neonat* or newborn* or new-born* or paediatric* or peadiatric* or pediatric* or perinat* or preschool* or puber* or pubescen* or school* or teen* or toddler? or underage? or under-age? or youth*).ti,ab,kf. (5210210)
9 3 and 7 and 8 (8287)
10 Patient Preference/ or Choice Behavior/ or Attitude/ (100370)
11 (preference or prefer* or perspective$ or perspect$ or view or view$ or attitude or attitude$ or concern$).ti,ab,kf,kw,tw. (2539523)
12 10 or 11 (2586939)
13 Parents/ (86445)

14 (parents or parent$ or family or famil$ prefer$).ti,ab,kf,kw,tw. (1473890)
15 13 or 14 (1486122)
16 12 or 15 (3869007)
17 9 and 16 (1524)
18 limit 17 to ((english or german) and last 10 years) (665)

Anhang Y: Eingeschlossene Studien in der Bewertung für die Kontextfrage 4

1. Keenan KF, Finnie RM, Simpson WG, McKee L, Dean J, Miedzybrodzka Z. Parents' views of genetic testing and treatment of familial hypercholesterolemia in children: a qualitative study. J. 2019;10(1):129-41.

2. Mackie TI, Tse LL, de Ferranti SD, Ryan HR, Leslie LK. Treatment decision making for adolescents with familial hypercholesterolemia: Role of family history and past experiences. J. 2015;9(4):583-93.e1-3.

3. Tsai HH, Young JL, Cherny S, Ahmed CD, Khan SS, Duquette D. "I don't think people should die young": perspectives of parents with children diagnosed with familial hypercholesterolemia. J. 2024;10:10.

4. Urke EB, Sobye S, Ellingvag A, Langslet G, Retterstol K, Wandel M. Familial hypercholesterolemia and young patients' thoughts on own condition and treatment. Patient Educ Couns. 2019;102(5):1005-12.

5. Yeung J, Chisholm K, Spinks C, Srinivasan S. Familial hypercholesterolaemia: Experience of a tertiary paediatric lipid clinic. J Paediatr Child Health. 2021;57(8):1201-7.

Anhang Z: Suchstrategie der Kontextfrage 5

Wir verwendeten einen validierten Suchfilter für Kinder und Jugendliche (4) und übernahmen Suchbegriffe von Guirguis-Blake et al (5), die die relevanten Fettstoffwechselstörungen (familiäre Hyperlipidämie und multifaktorielle Dyslipidämie) und lipidsenkende Therapie beschreiben.

MEDLINE (Ovid)

Date of search: 02.12.2024

Result: 435 records

Database: Ovid MEDLINE(R) ALL <1946 to December 02, 2024>

1 Hyperlipidemias/ or Dyslipidemias/ or Hypercholesterolemia/ or Hyperlipoproteinemia Type ii/ or Hyperlipidemia, Familial Combined/ (77726)
2 (hyperlipid?emi$ or dyslipid?emi$ or hypercholesterol?emi$ or heterozygous fh or heterozygous familial hypercholesterol?emi$ or homozygous fh or homozygous familial hypercholesterol?emi$ or (familial adj3 hypercholesterol?emi$) or (familial adj3 hyperlipid?emi$)).ti,ab,kf. (123633)
3 1 or 2 (153171)
4 Mass screening/ (119977)
5 screen$.ti,ab. (1071313)
6 ((cholesterol or lipid$ or lipoprotein$ or LDL$ or HDL$) adj3 (detect$ or measur$ or check$ or assess$ or analyz$ or analys$ or test$ or panel$ or profile$)).ti,ab. (104310)
7 ((fasting or nonfasting or non-fasting or preprandial or pre-prandial or postprandial or post-prandial) adj (lipid$ or lipoprotein$ or cholesterol)).ti,ab. (3270)
8 4 or 5 or 6 or 7 (1202444)
9 exp adolescent/ or exp child/ or exp infant/ or (infant disease* or childhood disease*).ti,ab,kf. or (adolescen* or babies or baby or boy? or boyfriend or boyhood or child* or girl? or infant* or juvenil* or kid? or minors or minors* or neonat* or neonat* or newborn* or new-born* or paediatric* or peadiatric* or pediatric* or perinat* or preschool* or puber* or pubescen* or school* or teen* or toddler? or underage? or under-age? or youth*).ti,ab,kf. (5235616)
10 3 and 8 and 9 (4729)
11 Patient Preference/ or Choice Behavior/ or Attitude/ (100722)
12 (preference or prefer* or perspective$ or perspect$ or view or view$ or attitude or attitude$ or concern$).ti,ab,kf,kw,tw. (2562177)
13 11 or 12 (2609663)
14 Parents/ (87039)
15 (parents or parent$ or family or famil$ prefer$).ti,ab,kf,kw,tw. (1482986)
16 14 or 15 (1495218)

17 13 or 16 (3899176)
18 10 and 17 (1186)
19 limit 18 to ((english or german) and last 10 years) (435)

Anhang AA: Eingeschlossene Studien in der Bewertung für die Kontextfrage 5

1. Bowman FL, Molster CM, Lister KJ, Bauskis AT, Garton-Smith J, Vickery AW, et al. Identifying Perceptions and Preferences of the General Public Concerning Universal Screening of Children for Familial Hypercholesterolaemia. Public Health Genomics. 2019;22(1-2):25-35.

2. Gooding HC, Sheldrick RC, Leslie LK, Shah S, de Ferranti SD, Mackie TI. Adolescent Perceptions of Cholesterol Screening Results: "Young Invincibles" or Developing Adults? J Adolesc Health. 2016;59(2):162-70.

3. Mackie TI, Tse LL, de Ferranti SD, Ryan HR, Leslie LK. Treatment decision making for adolescents with familial hypercholesterolemia: Role of family history and past experiences. J. 2015;9(4):583-93.e1-3.

4. Tobik K, Orland KM, Zhang X, Garcia K, Peterson AL. Parental Attitudes and Ideas Regarding Newborn Screening for Familial Hypercholesterolemia. Matern Child Health J. 2023;27(6):978-83.

5. Tsai HH, Young JL, Cherny S, Ahmed CD, Khan SS, Duquette D. "I don't think people should die young": perspectives of parents with children diagnosed with familial hypercholesterolemia. J. 2024;15(5):549-58.

6. Wurtmann E, Steinberger J, Veach PM, Khan M, Zierhut H. Risk Communication in Families of Children with Familial Hypercholesterolemia: Identifying Motivators and Barriers to Cascade Screening to Improve Diagnosis at a Single Medical Center. J Genet Couns. 2018;14:14.

Anhang BB: Suchstrategie der Zusatzfrage 1

Wir verwendeten einen validierten Suchfilter zur Identifikation von systematischen Reviews und/oder Metaanalysen (outlined in CADTH Search Filters Database 2024, available from https://searchfilters.cadth.ca/link/33, accessed 2024-05-14).

Wir übernahmen Suchsbegriffe von Guirguis-Blake et al (5), die die relevanten Fettstoffwechselstörungen (familiäre Hyperlipidämie und multifaktorielle Dyslipidämie) sowie Screeningsstrategien einschließlich universelles Screening, Massenscreening, populationsbasiertes Screening, selektives Screening, Cholesterin-Testung, genetische Testung und Fallidentifikation beschreiben. Die Suchbegriffe zur Kosten-Effektivität (Cost-effectiveness) wurden aus dem Review von Jahn et al (70) übernommen.

MEDLINE (Ovid)

Date of search: 08.04.2025

Result: 72 records

Database: Ovid MEDLINE(R) ALL <1946 to April 07, 2025>

Search Strategy:

1 Hyperlipidemias/ (29255)
2 Dyslipidemias/ (15596)
3 Hypercholesterolemia/ (27793)
4 Lipid Metabolism Disorders/ (911)
5 Hyperlipoproteinemias/ (2615)
6 Hypertriglyceridemia/ (7171)
7 Hyperlipoproteinemia Type II/ (8038)
8 Hyperlipidemia, Familial Combined/ (774)
9 Hypobetalipoproteinemias/ (369)
10 Abetalipoproteinemia/ (609)
11 hyperlipid?emi$.ti,ab. (39881)
12 dyslipid?emi$.ti,ab. (50216)
13 hypercholesterol?emi$.ti,ab. (40951)
14 hyperlipoprotein?emi$.ti,ab. (4593)
15 hypertriglycerid?emia$.ti,ab. (16068)
16 dysbetalipoprotein?emi$.ti,ab. (265)
17 hypobetalipoproteinemi$.ti,ab. (392)
18 abetalipoproteinemi$.ti,ab. (415)
19 (familial adj3 apolipoprotein).ti,ab. (264)
20 heterozygous fh.ti,ab. (581)
21 homozygous fh.ti,ab. (352)
22 (lipid$ adj2 disorder$).ti,ab. (7472)
23 or/1-22 (173142)
24 Mass screening/ (121139)
25 screen$.ti,ab. (1099013)

26 ((cholesterol or lipid$ or lipoprotein$ or LDL$ or HDL$) adj3 (detect$ or measur$ or check$ or assess$ or analyz$ or analys$ or test$ or panel$ or profile$)).ti,ab. (106580)
27 ((fasting or nonfasting or non-fasting or preprandial or pre-prandial or postprandial or post-prandial) adj (lipid$ or lipoprotein$ or cholesterol)).ti,ab. (3286)
28 (cascade screening or mass screening or genetic testing or family tracing).ti,ab. (42532)
29 Genetic Testing/ (48030)
30 or/24-29 (1284160)
31 (cost-effectiveness or cost-benefit analysis or cost-benefit or cost-utility or "cost utility" or cost analysis or cost-minimization or "cost minimization" or "benefits and costs" or "costs and benefits" or "marginal analysis" or economic evaluation or economic evaluations or "health economics" or "health care cost" or "healthcare cost" or "health care costs" or "healthcare costs" or "medical economics" or direct service costs or "cost allocation" or cost-of-illness or cost-effective or "cost and benefit" or "cost and benefits" or "benefits and cost" or "benefit and cost" or costing).mp. [mp=title, book title, abstract, original title, name of substance word, subject heading word, floating sub-heading word, keyword heading word, organism supplementary concept word, protocol supplementary concept word, rare disease supplementary concept word, unique identifier, synonyms, population supplementary concept word, anatomy supplementary concept word] (414014)
32 (systematic review or meta-analysis).pt. (374840)
33 meta-analysis/ or systematic review/ or systematic reviews as topic/ or meta-analysis as topic/ or "meta analysis (topic)"/ or "systematic review (topic)"/ or exp technology assessment, biomedical/ or network meta-analysis/ (418651)
34 ((systematic* adj3 (review* or overview*)) or (methodologic* adj3 (review* or overview*))).ti,ab,kf. (408770)
35 ((quantitative adj3 (review* or overview* or synthes*)) or (research adj3 (integrati* or overview*))).ti,ab,kf. (19499)
36 ((integrative adj3 (review* or overview*)) or (collaborative adj3 (review* or overview*)) or (pool* adj3 analy*)).ti,ab,kf. (46066)
37 (data synthes* or data extraction* or data abstraction*).ti,ab,kf. (50634)
38 (handsearch* or hand search*).ti,ab,kf. (11975)
39 (mantel haenszel or peto or der simonian or dersimonian or fixed effect* or latin square*).ti,ab,kf. (41035)
40 (met analy* or metanaly* or technology assessment* or HTA or HTAs or technology overview* or technology appraisal*).ti,ab,kf. (13987)
41 (meta regression* or metaregression*).ti,ab,kf. (18224)
42 (meta-analy* or metaanaly* or systematic review* or biomedical technology assessment* or bio-medical technology assessment*).mp,hw. (566580)
43 (medline or cochrane or pubmed or medlars or embase or cinahl).ti,ab,hw. (423262)
44 (cochrane or (health adj2 technology assessment) or evidence report).jw. (22459)
45 (comparative adj3 (efficacy or effectiveness)).ti,ab,kf. (20892)
46 (outcomes research or relative effectiveness).ti,ab,kf. (12270)
47 ((indirect or indirect treatment or mixed-treatment or bayesian) adj3 comparison*).ti,ab,kf. (4955)
48 (multi* adj3 treatment adj3 comparison*).ti,ab,kf. (329)
49 (mixed adj3 treatment adj3 (meta-analy* or metaanaly*)).ti,ab,kf. (185)
50 umbrella review*.ti,ab,kf. (2671)
51 (multi* adj2 paramet* adj2 evidence adj2 synthesis).ti,ab,kf. (15)

52 (multiparamet* adj2 evidence adj2 synthesis).ti,ab,kf. (19)
53 (multi-paramet* adj2 evidence adj2 synthesis).ti,ab,kf. (13)
54 or/32-53 (824600)
55 23 and 30 and 31 and 54 (72)

Anhang CC: Eingeschlossene Studien in der Bewertung für die Zusatzfrage 1

1. Ademi Z, Watts GF, Juniper A, Liew D. A systematic review of economic evaluations of the detection and treatment of familial hypercholesterolemia. Int J Cardiol. 2013;167(6):2391-6.
2. Marquina C, Morton JI, Lloyd M, Abushanab D, Baek Y, Abebe T, et al. Cost-Effectiveness of Screening Strategies for Familial Hypercholesterolaemia: An Updated Systematic Review. Pharmacoeconomics. 2024;42(4):373-92.
3. Jahn B, Santamaria J, Dieplinger H, Binder CJ, Ebenbichler C, Scholl-Burgi S, et al. Familial hypercholesterolemia: A systematic review of modeling studies on screening interventions. Atherosclerosis. 2022;355:15-29.
4. Wang M, Jiang S, Li B, Parkinson B, Lu J, Tan K, et al. Synthesized economic evidence on the cost-effectiveness of screening familial hypercholesterolemia. Glob Health Res Policy. 2024;9(1):38.
5. Meng R, Wei Q, Zhou J, Zhang B, Li C, Shen M. A systematic review of cost-effectiveness analysis of different screening strategies for familial hypercholesterolemia. J. 2024;18(1):e21-e32.
6. Marks D, Wonderling D, Thorogood M, Lambert H, Humphries SE, Neil HA. Screening for hypercholesterolaemia versus case finding for familial hypercholesterolaemia: a systematic review and cost-effectiveness analysis. Health Technol Assess. 2000;4(29):1-123.

Anhang DD: Suchstrategie der Zusatzfrage 2

Wir verwendeten einen validierten Suchfilter zur Identifikation von systematischen Reviews und/oder Metaanalysen (outlined in CADTH Search Filters Database 2024, available from https://searchfilters.cadth.ca/link/33, accessed 2024-05-14).

MEDLINE (Ovid)

Date of search: 04.07.2025

Result: 64 records

Database: Ovid MEDLINE(R) ALL <1946 to July 03, 2025>
Search Strategy:
1 exp Pregnancy/ or Pregnant Women/ or exp Pregnancy Complications/ or exp Pregnancy Outcome/ or (pregnan* or gestation* or antenatal or prenatal or trimester).ti,ab. (1346199)
2 atorvastatin.ti,ab. (11051)
3 fluvastatin.ti,ab. (2098)
4 lovastatin.ti,ab. (4260)
5 pitavastatin.ti,ab. (1224)
6 pravastatin.ti,ab. (4440)
7 rosuvastatin.ti,ab. (4736)
8 simvastatin.ti,ab. (11276)
9 (statin$ or (statin* or "statin drug")).ti,ab. (56676)
10 or/2-9 (75043)
11 1 and 10 (1031)
12 (systematic review or meta-analysis).pt. (382956)
13 meta-analysis/ or systematic review/ or systematic reviews as topic/ or meta-analysis as topic/ or "meta analysis (topic)"/ or "systematic review (topic)"/ or exp technology assessment, biomedical/ or network meta-analysis/ (429163)
14 ((systematic* adj3 (review* or overview*)) or (methodologic* adj3 (review* or overview*))).ti,ab,kf. (424099)
15 ((quantitative adj3 (review* or overview* or synthes*)) or (research adj3 (integrati* or overview*))).ti,ab,kf. (20238)
16 ((integrative adj3 (review* or overview*)) or (collaborative adj3 (review* or overview*)) or (pool* adj3 analy*)).ti,ab,kf. (47313)
17 (data synthes* or data extraction* or data abstraction*).ti,ab,kf. (52522)
18 (handsearch* or hand search*).ti,ab,kf. (12109)
19 (mantel haenszel or peto or der simonian or dersimonian or fixed effect* or latin square*).ti,ab,kf. (41887)
20 (met analy* or metanaly* or technology assessment* or HTA or HTAs or technology overview* or technology appraisal*).ti,ab,kf. (14284)
21 (meta regression* or metaregression*).ti,ab,kf. (18823)
22 (meta-analy* or metaanaly* or systematic review* or biomedical technology assessment* or bio-medical technology assessment*).mp,hw. (583510)
23 (medline or cochrane or pubmed or medlars or embase or cinahl).ti,ab,hw. (437003)
24 (cochrane or (health adj2 technology assessment) or evidence report).jw. (22743)

25 (comparative adj3 (efficacy or effectiveness)).ti,ab,kf. (21653)
26 (outcomes research or relative effectiveness).ti,ab,kf. (12448)
27 ((indirect or indirect treatment or mixed-treatment or bayesian) adj3 comparison*).ti,ab,kf. (5063)
28 (multi* adj3 treatment adj3 comparison*).ti,ab,kf. (338)
29 (mixed adj3 treatment adj3 (meta-analy* or metaanaly*)).ti,ab,kf. (186)
30 umbrella review*.ti,ab,kf. (2845)
31 (multi* adj2 paramet* adj2 evidence adj2 synthesis).ti,ab,kf. (15)
32 (multiparamet* adj2 evidence adj2 synthesis).ti,ab,kf. (19)
33 (multi-paramet* adj2 evidence adj2 synthesis).ti,ab,kf. (13)
34 or/12-33 (848728)
35 11 and 34 (74)
36 limit 35 to last 15 years (64)

Anhang EE: Eingeschlossene Studien in der Bewertung für die Zusatzfrage 2

1. Hirsch A, Rotem R, Ternovsky N, Hirsh Raccah B. Pravastatin and placental insufficiency associated disorders: A systematic review and meta-analysis. Frontiers in Pharmacology. 2022;13:1021548.

2. Hirsch A, Ternovsky N, Zwas DR, Rotem R, Amir O, Hirsh Raccah B. The effect of statins exposure during pregnancy on congenital anomalies and spontaneous abortions: A systematic review and meta-analysis. Frontiers in Pharmacology. 2022;13:1003060.

3. Karadas B, Uysal N, Erol H, Acar S, Koc M, Kaya-Temiz T, et al. Pregnancy outcomes following maternal exposure to statins: A systematic review and meta-analysis. Br J Clin Pharmacol. 2022;88(9):3962-76.

4. Karalis DG, Hill AN, Clifton S, Wild RA. The risks of statin use in pregnancy: A systematic review. J. 2016;10(5):1081-90.

5. Vahedian-Azimi A, Bianconi V, Makvandi S, Banach M, Mohammadi SM, Pirro M, et al. A systematic review and meta-analysis on the effects of statins on pregnancy outcomes. Atherosclerosis. 2021;336:1-11.

6. Vahedian-Azimi A, Karimi L, Reiner Z, Makvandi S, Sahebkar A. Effects of statins on preeclampsia: A systematic review. Pregnancy Hypertens. 2021;23:123-30.

7. Vahedian-Azimi A, Makvandi S, Banach M, Reiner Z, Sahebkar A. Fetal toxicity associated with statins: A systematic review and meta-analysis. Atherosclerosis. 2021;327:59-67.

8. Zarek J, Koren G. The fetal safety of statins: a systematic review and meta-analysis. Journal of Obstetrics & Gynaecology Canada: JOGC. 2014;36(6):506-9.

Anhang FF: Suchstrategie der Zusatzfrage 3

Wir übernahmen die Suchbegriffe von Guirguis-Blake et al (5), die familiäre Hyperlipidämie beschreiben.

MEDLINE (Ovid)

Date of search: 04.07.2025

Result: 363 records

Database: Ovid MEDLINE(R) ALL <1946 to July 03, 2025>
Search Strategy:
1 exp Hyperlipidemias/ (72828)
2 exp Hypercholesterolemia/ (27866)
3 exp Hyperlipidemia, Familial Combined/ (775)
4 hyperlipid?emi$.ti,ab. (40410)
5 hypercholesterol?emi$.ti,ab. (41268)
6 heterozygous fh.ti,ab. (584)
7 homozygous fh.ti,ab. (354)
8 (familial adj3 hypercholesterol?emi$).ti,ab. (9122)
9 (familial adj3 hyperlipid?emi$).ti,ab. (980)
10 or/1-9 (115437)
11 exp Fatty Liver/ (54622)
12 exp Non-alcoholic Fatty Liver Disease/ (29222)
13 (hepatic steatosis or hepatic fat or (fatty and (liver* or hepat*)) or steatohepat* or NAFL* or NASH*).ti,ab,kf,mp. (136383)
14 11 or 12 or 13 (137760)
15 exp Ultrasonography/ (512004)
16 exp Magnetic Resonance Imaging/ (576608)
17 (ultrasound or ultrasonography or MRI or elastography or shear wave elastography or SWE or UGAP or attenuation parameter or computed tomography or CT).ti,ab,kf,mp. (1523667)
18 15 or 16 or 17 (1965220)
19 10 and 14 and 18 (363)

Literaturverzeichnis

1. Higgins JPT TJ, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, Welch VA (editors). Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions version 6.4 (updated August 2023). Cochrane, 2023. 2023. Available from: www.training.cochrane.org/handbook.

2. Johnston A, Hsieh SC, Carrier M, Kelly SE, Bai Z, Skidmore B. A systematic review of clinical practice guidelines on the use of low molecular weight heparin and fondaparinux for the treatment and prevention of venous thromboembolism: implications for research and policy decision-making. PLoS One. 2018;13:e0207410.

3. Barry MJ, Nicholson WK, Silverstein M, Chelmow D, Coker TR, Davis EM, et al. Screening for Lipid Disorders in Children and Adolescents: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. Jama. 2023;330(3):253-60.

4. Leclercq E, Leeflang MM, van Dalen EC, Kremer LC. Validation of search filters for identifying pediatric studies in PubMed. J Pediatr. 2013;162(3):629-34.e2.

5. Guirguis-Blake JM, Evans CV, Coppola EL, Redmond N, Perdue LA. Screening for Lipid Disorders in Children and Adolescents: Updated Evidence Report and Systematic Review for the US Preventive Services Task Force. JAMA. 2023;330(3):261-74.

6. Brouwers MC, Kho ME, Browman GP, Burgers JS, Cluzeau F, Feder G, et al. AGREE II: advancing guideline development, reporting and evaluation in health care. Cmaj. 2010;182(18):E839-42.

7. Patro-Golab B, Le Thi TG, Litwin AM, Grünzner J, Koletzko B. Current guidelines on screening, diagnosis and management of dyslipidaemia in childhood: a systematic review. Pediatr Res. 2025.

8. Elkins C, Fruh S, Jones L, Bydalek K. Clinical Practice Recommendations for Pediatric Dyslipidemia. Journal of Pediatric Health Care. 2019;33(4):494-504.

9. Gidding SS, Wiegman A, Groselj U, Freiberger T, Peretti N, Dharmayat KI, et al. Paediatric familial hypercholesterolaemia screening in Europe: public policy background and recommendations. Eur J Prev Cardiolog. 2022;29(18):2301-11.

10. Khoury M, Bigras JL, Cummings EA, Harris KC, Hegele RA, Henderson M, et al. The Detection, Evaluation, and Management of Dyslipidemia in Children and Adolescents: A Canadian Cardiovascular Society/Canadian Pediatric Cardiology Association Clinical Practice Update. Canadian Journal of Cardiology. 2022;38(8):1168-79.

11. Lee CJ, Yoon M, Kang HJ, Kim BJ, Choi SH, Jeong IK, et al. 2022 Consensus statement on the management of familial hypercholesterolemia in Korea. Korean J Intern Med. 2022;37(5):931-44.

12. Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskinas KC, Casula M, Badimon L, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. Eur Heart J. 2020;41(1):111-88.

13. Ramaswami U, Humphries SE, Priestley-Barnham L, Green P, Wald DS, Capps N, et al. Current management of children and young people with heterozygous familial hypercholesterolaemia - HEART UK statement of care. Atherosclerosis. 2019;290:1-8.

14. Williams L, Rhodes KS, Karmally W, Welstead LA, Alexander L, Sutton L. Familial chylomicronemia syndrome: Bringing to life dietary recommendations throughout the life span. Journal of Clinical Lipidology. 2018;12(4):908-19.

15. Wilson PWF, Jacobson TA, Martin SS, Jackson EJ, Le NA, Davidson MH, et al. Lipid measurements in the management of cardiovascular diseases: Practical recommendations a scientific statement from the national lipid association writing group. Journal of Clinical Lipidology. 2021;15(5):629-48.

16. Mysliwiec M, Bandura M, Woloszyn-Durkiewicz A, Hennig M, Walczak M, Peregud-Pogorzelski J, et al. 2024 Polish recommendations for the management of familial hypercholesterolemia in children and adolescents. Archives of Medical Science. 2024;20(6):1741-53.

17. Sawhney JP, Ramakrishnan S, Madan K, Ray S, Jayagopal PB, Prabhakaran D, et al. CSI clinical practice guidelines for dyslipidemia management: Executive summary. Indian Heart Journal. 2024;76(Supplement 1):S6-S19.

18. Xiao Y, Yu B, Chao C, Wang S, Hu D, Wu C, et al. Chinese expert consensus on blood lipid management in patients with diabetes (2024 edition). Journal of Translational Internal Medicine. 2024;12(4):325-43.

19. Deutsche Adipositas-Gesellschaft e.V. (DAG), Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin e.V. (DGKJ). 050-002 S3-Leitlinie Therapie und Prävention der Adipositas im Kindes- und Jugendalter. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e V (AWMF),. 2019.

20. Deutsche Diabetes Gesellschaft e.V. (DDG). 057-016 S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Verlaufskontrolle des Diabetes mellitus im Kindes- und Jugendalter. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e V (AWMF),. 2023.

21. Gesellschaft für Pädiatrische Nephrologie e.V. (GPN). 166-001 S2e-Leitlinie Idiopathisches Nephrotisches Syndrom im Kindesalter Diagnostik und Therapie Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e V (AWMF),. 2020.

22. Keathley J, Garneau V, Marcil V, Mutch DM, Robitaille J, Rudkowska I, et al. Clinical practice guidelines using grade and agree II for the impact of genetic variants on plasma Lipid/Lipoprotein/Apolipoprotein responsiveness to omega-3 fatty acids. Frontiers in Nutrition. 2022;8:768474.

23. Raal FJ, Hovingh GK, Catapano AL. Familial hypercholesterolemia treatments: Guidelines and new therapies. Atherosclerosis. 2018;277:483-92.

24. Williams LA, Wilson DP. Nutritional management of pediatric dyslipidemia. Endotext [Internet]. 2023.

25. Braun L, de Ferranti S, Faiella-Tommasino J, Forman D, Goldberg R, Heidenreich P, et al. 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA. 2018.

26. Grundy SM, Stone NJ. 2018 cholesterol clinical practice guidelines: Synopsis of the 2018 American Heart Association/American college of cardiology/ multisociety cholesterol guideline. Annals of Internal Medicine. 2019;170(11):779-83.

27. Horton AE, Martin AC, Srinivasan S, Justo RN, Poplawski NK, Sullivan D, et al. Integrated guidance to enhance the care of children and adolescents with familial hypercholesterolaemia: Practical advice for the community clinician. Journal of Paediatrics and Child Health. 2022;58(8):1297-312.

28. Stone NJ, Bailey AL, Blumenthal RS, Braun LT, FPCNA F, Sarah de Ferranti M, et al. 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA Guideline on the Management of Blood Cholesterol. Circulation. 2019;139:e1082-e143.

29. USPSTF. Lipid Disorders in Children and Adolescents: Screening. US Preventive Services Task Force. 2023.

30. Deutschen Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislaufforschung e.V. (DGK). Diagnostik und Therapie der Dyslipidämien. 2019.

31. Rhee EJ, Kim HC, Kim JH, Lee EY, Kim BJ, Kim EM, et al. 2018 Guidelines for the management of dyslipidemia. Korean Journal of Internal Medicine. 2019;34(4):723-71.

32. Watts GF, Gidding SS, Hegele RA, Raal FJ, Sturm AC, Jones LK, et al. International Atherosclerosis Society guidance for implementing best practice in the care of familial hypercholesterolaemia. Nature Reviews Cardiology. 2023.

33. Watts GF, Sullivan DR, Hare DL, Kostner KM, Horton AE, Bell DA, et al. Integrated Guidance for Enhancing the Care of Familial Hypercholesterolaemia in Australia. Heart Lung Circ. 2021;30(3):324-49.

34. Harada-Shiba M, Ohtake A, Sugiyama D, Tada H, Dobashi K, Matsuki K, et al. Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Pediatric Familial Hypercholesterolemia 2022. J Atheroscler Thromb. 2023;30(5):531-57.

35. Brunham LR, Ruel I, Aljenedil S, Rivière JB, Baass A, Tu JV, et al. Canadian Cardiovascular Society Position Statement on Familial Hypercholesterolemia: Update 2018. Can J Cardiol. 2018;34(12):1553-63.

36. Grundy SM, Stone NJ, Bailey AL, Beam C, Birtcher KK, Blumenthal RS, et al. 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA Guideline on the Management of Blood Cholesterol: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. Circulation. 2019;139(25):e1082-e143.

37. NICE. Familial hypercholesterolaemia: identification and management. Clinical guideline. Reference number:CG71. London: National Institute for Health and Care Excellence (NICE) Copyright © NICE 2019.; 2019 [updated 04 October 2019. Available from: www.nice.org.uk/guidance/cg71.

38. Familial hypercholesterolaemia: identification and management. Clinical guideline. Reference number:CG71.

London: National Institute for Health and Care Excellence (NICE)

Copyright © NICE 2019.; [updated 04 October 2019. Available from: www.nice.org.uk/guidance/cg71.

39. NICE. National Institute for Health and Care Excellence (NICE): Guidelines. Familial hypercholesterolaemia: identification and management. London: National Institute for Health and Care Excellence (NICE)

Copyright © NICE 2019.; 2019.

40. Taylor CJ, Olpin S, Rattenbury J, Whippey A, Lunt C, Beckles-Willson N, et al. Familial hypercholesterolaemia: pilot study to identify children at risk. J Clin Pathol. 1993;46(8):730-3.

41. Bhatnagar D, Morgan J, Siddiq S, Mackness MI, Miller JP, Durrington PN. Outcome of case finding among relatives of patients with known heterozygous familial hypercholesterolaemia. Bmj. 2000;321(7275):1497-500.

42. Marks D, Thorogood M, Neil SM, Humphries SE, Neil HA. Cascade screening for familial hypercholesterolaemia: implications of a pilot study for national screening programmes. J Med Screen. 2006;13(3):156-9.

43. Leren TP, Finborud TH, Manshaus TE, Ose L, Berge KE. Diagnosis of familial hypercholesterolemia in general practice using clinical diagnostic criteria or genetic testing as part of cascade genetic screening. Community Genet. 2008;11(1):26-35.

44. Hadfield SG, Horara S, Starr BJ, Yazdgerdi S, Marks D, Bhatnagar D, et al. Family tracing to identify patients with familial hypercholesterolaemia: the second audit of the Department of Health Familial Hypercholesterolaemia Cascade Testing Project. Ann Clin Biochem. 2009;46(Pt 1):24-32.

45. Jannes CE, Santos RD, de Souza Silva PR, Turolla L, Gagliardi AC, Marsiglia JD, et al. Familial hypercholesterolemia in Brazil: cascade screening program, clinical and genetic aspects. Atherosclerosis. 2015;238(1):101-7.

46. Bell DA, Pang J, Burrows S, Bates TR, van Bockxmeer FM, Hooper AJ, et al. Effectiveness of genetic cascade screening for familial hypercholesterolaemia using a centrally co-ordinated clinical service: an Australian experience. Atherosclerosis. 2015;239(1):93-100.

47. Muir LA, George PM, Laurie AD, Reid N, Whitehead L. Preventing cardiovascular disease: a review of the effectiveness of identifying the people with familial hypercholesterolaemia in New Zealand. N Z Med J. 2010;123(1326):97-102.

48. Thorsson B, Sigurdsson G, Gudnason V. Systematic family screening for familial hypercholesterolemia in Iceland. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2003;23(2):335-8.

49. Umans-Eckenhausen MA, Sijbrands EJ, Kastelein JJ, Defesche JC. Low-density lipoprotein receptor gene mutations and cardiovascular risk in a large genetic cascade screening population. Circulation. 2002;106(24):3031-6.

50. Van Maarle MC, Stouthard ME, Marang-Van De Mheen PJ, Klazinga NS, Bonsel GJ. Follow up after a family based genetic screening programme for familial hypercholesterolaemia: is screening alone enough? Bmj. 2002;324(7350):1367-8.

51. Vergotine J, Thiart R, Kotze MJ. Clinical versus molecular diagnosis of heterozygous familial hypercholesterolaemia in the diverse South African population. S Afr Med J. 2001;91(12):1053-9.

52. Lee WK, Haddad L, Macleod MJ, Dorrance AM, Wilson DJ, Gaffney D, et al. Identification of a common low density lipoprotein receptor mutation (C163Y) in the west of Scotland. J Med Genet. 1998;35(7):573-8.

53. Hadfield SG, Horara S, Starr BJ, Yazdgerdi S, Marks D, Bhatnagar D, et al. Family tracing to identify patients with familial hypercholesterolaemia: the second audit of the Department of Health Familial Hypercholesterolaemia Cascade Testing Project. Ann Clin Biochem. 2009;46(Pt 1):24-32.

54. Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, et al. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions version 6.4: Cochrane; 2023.

55. Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, et al. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. Bmj. 2017;358:j4008.

56. Lozano P, Henrikson NB, Dunn J, Morrison CC, Nguyen M, Blasi PR, et al. Lipid Screening in Childhood and Adolescence for Detection of Familial Hypercholesterolemia: Evidence Report and Systematic Review for the US Preventive Services Task Force. JAMA. 2016;316(6):645-55.

57. Lozano P, Henrikson NB, Morrison CC, Dunn J, Nguyen M, Blasi PR, et al. Lipid Screening in Childhood and Adolescence for Detection of Multifactorial Dyslipidemia: Evidence Report and Systematic Review for the US Preventive Services Task Force. JAMA. 2016;316(6):634-44.

58. Qureshi N, Da Silva MLR, Abdul-Hamid H, Weng SF, Kai J, Leonardi-Bee J. Strategies for screening for familial hypercholesterolaemia in primary care and other community settings. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2021(10).

59. Smith AJ, Turner EL, Kinra S. Universal Cholesterol Screening in Childhood: A Systematic Review. Acad Pediatr. 2016;16(8):716-25.

60. Jahn B, Santamaria J, Dieplinger H, Binder CJ, Ebenbichler C, Scholl-Burgi S, et al. PCV46 Screening for Familial Hypercholesterolemia - a Systematic Review on Evidence of Effective and Cost-Effective Screening Strategies Identified By Decision-Analytic Modeling Studies. Value in Health. 2020;23(Supplement 2):S494-S5.

61. Lozano P, Henrikson NB, Dunn J, Morrison CC, Nguyen M, Blasi PR, et al. Agency for Healthcare Research and Quality (US). 2016:08.

62. Lozano P, Henrikson NB, Morrison CC, Dunn J, Nguyen M, Blasi P, et al. Agency for Healthcare Research and Quality (US). 2016:08.

63. Santos RD, Frauches TS, Chacra AP. Cascade Screening in Familial Hypercholesterolemia: Advancing Forward. Journal of Atherosclerosis & Thrombosis. 2015;22(9):869-80.

64. Lui DTW, Lee ACH, Tan KCB. Management of Familial Hypercholesterolemia: Current Status and Future Perspectives. J. 2021;5(1):bvaa122.

65. Martin AC, Bell DA, Brett T, Watts GF. Beyond cascade screening: detection of familial hypercholesterolaemia at childhood immunization and other strategies. Current Opinion in Lipidology. 2017;28(4):321-7.

66. Turgeon RD, Barry AR, Pearson GJ. Familial hypercholesterolemia: Review of diagnosis, screening, and treatment. Can Fam Physician. 2016;62(1):32-7.

67. Vinson A, Guerra L, Hamilton L, Wilson DP, Fnla. Reverse Cascade Screening for Familial Hypercholesterolemia. Journal of Pediatric Nursing. 2019;44:50-5.

68. Wolfson I, Knowles J, Sturm A, Underberg J. Available tools to initiate pediatric cascade screening in children of adult patients with familial hypercholesterolemia. Clinical Cardiology. 2016;39(Supplement 1):17-8.

69. Santos RD, Frauches TS, Chacra APM. Cascade screening in familial hypercholesterolemia: Advancing forward. Journal of Atherosclerosis and Thrombosis. 2015;22(9):869-80.

70. Jahn B, Santamaria J, Dieplinger H, Binder CJ, Ebenbichler C, Scholl-Bürgi S, et al. Familial hypercholesterolemia: A systematic review of modeling studies on screening interventions. Atherosclerosis. 2022;355:15-29.

71. Kelishadi R, Haghdoost AA, Moosazadeh M, Keikha M, Aliramezany M. A systematic review and meta-analysis on screening lipid disorders in the pediatric age group. J. 2015;20(12):1191-9.

72. Felzer-Kim IT, Visker JR, Ferguson DP, Hauck JL. Infant blood lipids: a systematic review of predictive value and influential factors. Expert Rev Cardiovasc Ther. 2020;18(7):381-94.

73. Heyden S, Schneider KA, Roberts KF. Effectiveness of education-screening on cholesterol levels of students. Ann Nutr Metab. 1991;35(2):71-6.

74. IQWiG IfQuWiG. Screening zur Früherkennung einer familiären Hypercholesterinämie bei Kindern und Jugendlichen; Rapid Report [online]. 2024.

75. Luirink IK, Wiegman A, Kusters DM, Hof MH, Groothoff JW, de Groot E, et al. 20-Year Follow-up of Statins in Children with Familial Hypercholesterolemia. New England Journal of Medicine. 2019;381(16):1547-56.

76. Futema M, Cooper JA, Charakida M, Boustred C, Sattar N, Deanfield J, et al. Screening for familial hypercholesterolaemia in childhood: Avon Longitudinal Study of Parents and Children (ALSPAC). Atherosclerosis. 2017;260:47-55.

77. Wald DS, Bestwick JP, Morris JK, Whyte K, Jenkins L, Wald NJ. Child–Parent Familial Hypercholesterolemia Screening in Primary Care. New England Journal of Medicine. 2016;375(17):1628-37.

78. Knipscheer HC, Boelen CC, Kastelein JJ, van Diermen DE, Groenemeijer BE, van den Ende A, et al. Short-term efficacy and safety of pravastatin in 72 children with familial hypercholesterolemia. Pediatr Res. 1996;39(5):867-71.

79. Wiegman A, Hutten BA, de Groot E, Rodenburg J, Bakker HD, Büller HR, et al. Efficacy and safety of statin therapy in children with familial hypercholesterolemia: a randomized controlled trial. Jama. 2004;292(3):331-7.

80. Sustar U, Kordonouri O, Mlinaric M, Kovac J, Arens S, Sedej K, et al. Universal screening for familial hypercholesterolemia in 2 populations. Genet Med. 2022;24(10):2103-11.

81. Schünemann H, Brożek J, Guyatt G, Oxman A, editors. GRADE handbook for grading quality of evidence and strength of recommendations. Updated October 2013. The GRADE

Working Group, 2013. 2013 [Available from: https://gdt.gradepro.org/app/handbook/handbook.html.

82. AWMF AdWMFe. AWMF-Regelwerk Leitlinien 2023 [Available from: https://www.awmf.org/regelwerk/.

83. Balshem H, Helfand M, Schünemann HJ, Oxman AD, Kunz R, Brozek J, et al. GRADE guidelines: 3. Rating the quality of evidence. J Clin Epidemiol. 2011;64(4):401-6.

84. Meerpohl JJ, Langer G, Perleth M, Gartlehner G, Kaminski-Hartenthaler A, Schünemann H. [GRADE guidelines: 3. Rating the quality of evidence (confidence in the estimates of effect)]. Z Evid Fortbild Qual Gesundhwes. 2012;106(6):449-56.

85. Anagnostis P, Vaitsi K, Kleitsioti P, Mantsiou C, Pavlogiannis K, Athyros VG, et al. Efficacy and safety of statin use in children and adolescents with familial hypercholesterolaemia: a systematic review and meta-analysis of randomized-controlled trials. Endocrine. 2020;69(2):249-61.

86. Dombalis S, Nash A. The Effect of Statins in Children and Adolescents With Familial Hypercholesterolemia: A Systematic Review. J Pediatr Health Care. 2021;35(3):292-303.

87. Khorshidi M, Hazaveh ZS, Alimohammadi-Kamalabadi M, Jamshidi S, Moghaddam OM, Olang B, et al. Effect of omega-3 supplementation on lipid profile in children and adolescents: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. Nutrition journal. 2023;22(1):9.

88. Radaelli G, Sausen G, Cesa CC, Portal VL, Pellanda LC. Secondary Dyslipidemia In Obese Children - Is There Evidence For Pharmacological Treatment? Arq Bras Cardiol. 2018;111(3):356-61.

89. Radaelli G, Sausen G, Cesa CC, Santos FS, Portal VL, Neyeloff JL, et al. Statin Treatments And Dosages In Children With Familial Hypercholesterolemia: Meta-Analysis. Arq Bras Cardiol. 2018;111(6):810-21.

90. Shawish MI, Bagheri B, Musini VM, Adams SP, Wright JM. Effect of atorvastatin on testosterone levels. Cochrane Database Syst Rev. 2021;1(1):CD013211.

91. Vuorio A, Kuoppala J, Kovanen PT, Humphries SE, Tonstad S, Wiegman A, et al. Statins for children with familial hypercholesterolemia. Cochrane Database Syst Rev. 2019;2019(11).

92. Kwiterovich PO. Detection and treatment of children and adolescents with dyslipidemia. Contemporary Endocrinology. 2015;1:67-97.

93. Langford BE, Wickstead RM, Marsh W, Beale RC, Evans JS, Kusel J, et al. Pharmacological interventions for familial hypercholesterolaemia in children and adolescents: An exploratory evaluation using advanced hierarchical network meta-analysis techniques. Value in Health. 2016;19(7):A380.

94. Lewek J, Surma S, Bytyci I, Banach M. Statin therapy in children with familial hypercholesterolemia: A meta-analysis. European Respiratory Journal. 2022;60(Supplement 66):2678.

95. Wickstead RM, Evans JS, Langford BE, Beale RC, Marsh W, Kusel J, et al. Pharmacologica l interventions for familial hypercholesterolaemia in children and adolescents: A systematic literature review. Value in Health. 2016;19(7):A638-A9.

96. Adams SP, Alaeiilkhchi N, Tasnim S, Wright JM. Pravastatin for lowering lipids. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2023;9:CD013673.

97. Adams SP, Alaeiilkhchi N, Wright JM. Pitavastatin for lowering lipids. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2020(6).

98. Adams SP, Sekhon SS, Tsang M, Wright JM. Fluvastatin for lowering lipids. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2018(3).

99. Adams SP, Sekhon SS, Wright JM. Rosuvastatin for lowering lipids. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2014(11).

100. Adams SP, Tiellet N, Alaeiilkhchi N, Wright JM. Cerivastatin for lowering lipids. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2020;1:CD012501.

101. Adams SP, Tsang M, Wright JM. Atorvastatin for lowering lipids. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2015(3).

102. Dietary Guidelines Advisory Committee. Dietary Patterns and Risk of Cardiovascular Disease: A Systematic Review [Internet]. USDA Nutrition Evidence Systematic Review. 2020;07:15.

103. Barkas F, Nomikos T, Liberopoulos E, Panagiotakos D. Diet and Cardiovascular Disease Risk Among Individuals with Familial Hypercholesterolemia: Systematic Review and Meta-Analysis. Nutrients. 2020;12(8):13.

104. Cao M, Li S, Tang Y, Zou Y. A Meta-Analysis of High-Intensity Interval Training on Glycolipid Metabolism in Children With Metabolic Disorders. Front. 2022;10:887852.

105. Chung RJ, Touloumtzis C, Gooding H. Staying Young at Heart: Cardiovascular Disease Prevention in Adolescents and Young Adults. Current Treatment Options in Cardiovascular Medicine. 2015;17(12) (no pagination)(61).

106. Goit R, Saddik SE, Dawood SN, Rabih AM, Niaj A, Raman A, et al. Bempedoic Acid's Use as an Adjunct in Lowering Low-Density Lipoprotein Cholesterol in Patients With Coronary Artery Disease: A Systematic Review. Cureus. 2022;14(10):e29891.

107. Grohmann T, Litts C, Horgan G, Zhang X, Hoggard N, Russell W, et al. Efficacy of bilberry and grape seed extract supplement interventions to improve glucose and cholesterol metabolism and blood pressure in different populations-a systematic review of the literature. Nutrients. 2021;13(5) (no pagination)(1692).

108. Gui YJ, Liao CX, Liu Q, Guo Y, Yang T, Chen JY, et al. Efficacy and safety of statins and exercise combination therapy compared to statin monotherapy in patients with dyslipidaemia: A systematic review and meta-analysis. Eur J Prev Cardiolog. 2017;24(9):907-16.

109. Ho HVT, Jovanovski E, Zurbau A, Blanco Mejia S, Sievenpiper JL, Au-Yeung F, et al. A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials of the effect of konjac glucomannan, a viscous soluble fiber, on LDL cholesterol and the new lipid targets non-HDL cholesterol and apolipoprotein B. Am J Clin Nutr. 2017;105(5):1239-47.

110. Hooper L, Al-Khudairy L, Abdelhamid AS, Rees K, Brainard JS, Brown TJ, et al. Omega-6 fats for the primary and secondary prevention of cardiovascular disease. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2018(11).

111. Hooper L, Martin N, Jimoh OF, Kirk C, Foster E, Abdelhamid AS. Reduction in saturated fat intake for cardiovascular disease. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2020(8).

112. Izquierdo-Palomares JM, Fernandez-Tabera JM, Plana MN, Añino Alba A, Gómez Álvarez P, Fernandez-Esteban I, et al. Chronotherapy versus conventional statins therapy for the treatment of hyperlipidaemia. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2016(11).

113. Khurana M, Silverstein DM. Etiology and management of dyslipidemia in children with chronic kidney disease and end-stage renal disease. Pediatric Nephrology. 2015;30(12):2073-84.

114. Lari A, Sohouli MH, Fatahi S, Cerqueira HS, Santos HO, Pourrajab B, et al. The effects of the Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) diet on metabolic risk factors in patients with chronic disease: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Nutr Metab Cardiovasc Dis. 2021;31(10):2766-78.

115. Ma N, Cui L. Comparative efficacy of pitavastatin and simvastatin in patients with hypercholesterolemia: a meta-analysis of randomized controlled clinical trials. Drug Des Devel Ther. 2015;9:1859-64.

116. Menon K, Marquina C, Hoj P, Liew D, Mousa A, de Courten B. Carnosine and histidine-containing dipeptides improve dyslipidemia: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Nutrition Reviews. 2020;78(11):939-51.

117. Roy G, Boucher A, Couture P, Drouin-Chartier JP. Impact of Diet on Plasma Lipids in Individuals with Heterozygous Familial Hypercholesterolemia: A Systematic Review of Randomized Controlled Nutritional Studies. Nutrients. 2021;13(1):15.

118. Sridharan K, Sivaramakrishnan G. Periodic dosing regimens of atorvastatin and rosuvastatin for dyslipidemia: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Eur. 2017;39:e21-e3.

119. Toth PP, Jones SR, Monsalvo ML, Elliott-Davey M, Lopez JAG, Banach M. Effect of Evolocumab on Non-High-Density Lipoprotein Cholesterol, Apolipoprotein B, and Lipoprotein(a): A Pooled Analysis of Phase 2 and Phase 3 Studies. Journal of the American Heart Association. 2020;9(5):e014129.

120. Wolf O, Didier R, Chagué F, Bichat F, Rochette L, Zeller M, et al. Nephrotic syndrome and acute coronary syndrome in children, teenagers and young adults: Systematic literature review. Archives of cardiovascular diseases. 2023.

121. Zhan S, Tang M, Liu F, Xia P, Shu M, Wu X. Ezetimibe for the prevention of cardiovascular disease and all-cause mortality events. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2018(11).

122. Zhang X, Xing L, Jia X, Pang X, Xiang Q, Zhao X, et al. Comparative Lipid-Lowering/Increasing Efficacy of 7 Statins in Patients with Dyslipidemia, Cardiovascular Diseases, or Diabetes Mellitus: Systematic Review and Network Meta-Analyses of 50 Randomized Controlled Trials. Cardiovasc Ther. 2020;2020:3987065.

123. Al-Alaili MK, Abdi AM, Basgut B. Safety of Prescribing Statins in Childhood Dyslipidemia. Journal of Child Science. 2020;10(1):E119-E25.

124. Chacon-Camacho OF, Pozo-Molina G, Mendez-Catala CF, Reyes-Reali J, Mendez-Cruz R, Zenteno JC. Familial Hypercholesterolemia: Update and Review. Endocrine, Metabolic and Immune Disorders - Drug Targets. 2022;22(2):198-211.

125. Choudhari P, Patni N. Updates in the management of pediatric dyslipidemia. Current Opinion in Lipidology. 2023;34(4):156-61.

126. Chung YL, Rhie YJ. Metabolic Syndrome in Children and Adolescents. EWHA Medical Journal. 2022;45(4) (no pagination)(e13).

127. Cofan M, Ros E. Clinical Application of Plant Sterol and Stanol Products. J Aoac Int. 2015;98(3):701-6.

128. Cofan M, Ros E. Use of Plant Sterol and Stanol Fortified Foods in Clinical Practice. Curr Med Chem. 2019;26(37):6691-703.

129. Diamond DM, Ravnskov U, de Lorgeril M. Do not treat children with statins. Arquivos Brasileiros de Cardiologia. 2019;112(3):324.

130. Jia X, Al Rifai M, Liu J, Agarwala A, Gulati M, Virani SS. Highlights of Studies in Cardiovascular Disease Prevention Presented at the 2020 American College of Cardiology Annual Scientific Session. Curr Atheroscler Rep. 2020;22(8):32.

131. Khoury M, McCrindle BW. The Rationale, Indications, Safety, and Use of Statins in the Pediatric Population. Canadian Journal of Cardiology. 2020;36(9):1372-83.

132. Luirink IK, Determeijer J, Hutten BA, Wiegman A, Bruckert E, Schmitt CP, et al. Efficacy and safety of lipoprotein apheresis in children with homozygous familial hypercholesterolemia: A systematic review. Journal of Clinical Lipidology. 2019;13(1):31-9.

133. Tarraf C, Naja WJ. Aripiprazole-Induced Hyperlipidemia: An Update. The primary care companion for CNS disorders. 2016;18(4).

134. Ziolkowska S, Kijek N, Zendran I, Szuster E, Barg E. Familial hypercholesterolemia - treatment update in children, systematic review. Pediatric endocrinology, diabetes, & metabolism. 2022;28(2):152-61.

135. Banderali G, Capra ME, Viggiano C, Biasucci G, Pederiva C. Nutraceuticals in Paediatric Patients with Dyslipidaemia. Nutrients. 2022;14(3):27.

136. Laumann RD, Pedersen LL, Andrés-Jensen L, Mølgaard C, Schmiegelow K, Frandsen TL, et al. Hyperlipidemia in children and adolescents with acute lymphoblastic leukemia: A systematic review and meta-analysis. Pediatric blood & cancer. 2023;70(12):e30683.

137. Kinnear FJ, Perry R, Searle A, Hamilton-Shield JP, Lithander FE. How do the experiences and beliefs of adults and children with heterozygous familial hypercholesterolaemia influence their adherence to treatment? A systematic review of qualitative evidence protocol. Syst. 2018;7(1):120.

138. van Bergen en Henegouwen K, Hutten BA, Luirink IK, Wiegman A, de Groot E, Kusters DM. Intima-media thickness in treated and untreated patients with and without familial hypercholesterolemia: A systematic review and meta-analysis. Journal of Clinical Lipidology. 2022;16(2):128-42.

139. Gromova OA, Torshin IY. Molecular pharmacology of coenzyme Q10 in the context of treatment of hyperlipidemic conditions. [Russian]. Farmakoekonomika. 2023;16(2):345-57.

140. Kaminska E, Hennig M, Brandt A, Bautembach Minkowska J, Mysliwiec M. Treatment with statins in children with familial hypercholesterolemia. [Polish]. Developmental period medicine. 2016;20(4):328-34.

141. Norena-Pena A, Lopez PGB, Lopez IS, Martinez-Sanz JM, Martinez-Martinez G. Dyslipidemia in children and adolescents: Determining factors and recommendations for diagnosis and management. [Spanish]. Revista Espanola de Nutricion Humana y Dietetica. 2018;22(1):72-91.

142. Kinnear FJ, Wainwright E, Perry R, Lithander FE, Bayly G, Huntley A, et al. Enablers and barriers to treatment adherence in heterozygous familial hypercholesterolaemia: a qualitative evidence synthesis. BMJ Open. 2019;9(7):e030290.

143. Mantovani LM, Pugliese C. Phytosterol supplementation in the treatment of dyslipidemia in children and adolescents: a systematic review. Rev. 2020;39:e2019389.

144. Wei N, Hu Y, Li S, Liu G, Zhang N, Jia Q, et al. Efficacy and Safety of Lomitapide in Homozygous Familial Hypercholesterolaemia: A Systematic Review. Reviews in Cardiovascular Medicine. 2022;23(5) (no pagination)(151).

145. Lozano P, Henrikson NB, Dunn J, Morrison CC, Nguyen M, Blasi PR, et al. Lipid Screening in Childhood and Adolescence for Detection of Familial Hypercholesterolemia: A Systematic Evidence Review for the U.S. Preventive Services Task Force2016 2016.

146. Lozano P, Henrikson NB, Dunn J, Morrison CC, Nguyen M, Blasi PR, et al. Lipid Screening in Childhood and Adolescence for Detection of Familial Hypercholesterolemia: Evidence Report and Systematic Review for the US Preventive Services Task Force. Jama. 2016;316(6):645-55.

147. Lozano P, Henrikson NB, Morrison CC, Dunn J, Nguyen M, Blasi P, et al. Lipid Screening in Childhood for Detection of Multifactorial Dyslipidemia: A Systematic Evidence Review for the U.S. Preventive Services Task Force2016 2016.

148. Vuorio A, Kuoppala J, Kovanen PT, Humphries SE, Tonstad S, Wiegman A, et al. Statins for children with familial hypercholesterolemia. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2017;7:CD006401.

149. Vuorio A, Kuoppala J, Kovanen PT, Humphries SE, Tonstad S, Wiegman A, et al. Statins for children with familial hypercholesterolemia. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2019;11(11):07.

150. Shawish MI, Bagheri B, Musini VM, Adams SP, Wright JM. Effect of atorvastatin on testosterone levels. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2021;1:CD013211.

151. Radaelli G, Sausen G, Cesa CC, Santos FS, Portal VL, Neyeloff JL, et al. Statin Treatments And Dosages In Children With Familial Hypercholesterolemia: Meta-Analysis. Arquivos Brasileiros de Cardiologia. 2018;111(6):810-21.

152. Dombalis S, Nash A. The Effect of Statins in Children and Adolescents With Familial Hypercholesterolemia: A Systematic Review. Journal of Pediatric Health Care. 2021;35(3):292-303.

153. Khorshidi M, Hazaveh ZS, Alimohammadi-Kamalabadi M, Jamshidi S, Moghaddam OM, Olang B, et al. Effect of omega-3 supplementation on lipid profile in children and adolescents: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. Nutr J. 2023;22(1):9.

154. Radaelli G, Sausen G, Cesa CC, Portal VL, Pellanda LC. Secondary Dyslipidemia In Obese Children - Is There Evidence For Pharmacological Treatment? Arquivos Brasileiros de Cardiologia. 2018;111(3):356-61.

155. de Jongh S, Lilien MR, op't Roodt J, Stroes ES, Bakker HD, Kastelein JJ. Early statin therapy restores endothelial function in children with familial hypercholesterolemia. J Am Coll Cardiol. 2002;40(12):2117-21.

156. Braamskamp MJ, Stefanutti C, Langslet G, Drogari E, Wiegman A, Hounslow N, et al. Efficacy and Safety of Pitavastatin in Children and Adolescents at High Future Cardiovascular Risk. J Pediatr. 2015;167(2):338-43.e5.

157. Clauss SB, Holmes KW, Hopkins P, Stein E, Cho M, Tate A, et al. Efficacy and safety of lovastatin therapy in adolescent girls with heterozygous familial hypercholesterolemia. Pediatrics. 2005;116(3):682-8.

158. de Jongh S, Ose L, Szamosi T, Gagné C, Lambert M, Scott R, et al. Efficacy and safety of statin therapy in children with familial hypercholesterolemia: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial with simvastatin. Circulation. 2002;106(17):2231-7.

159. McCrindle BW, Ose L, Marais AD. Efficacy and safety of atorvastatin in children and adolescents with familial hypercholesterolemia or severe hyperlipidemia: a multicenter, randomized, placebo-controlled trial. J Pediatr. 2003;143(1):74-80.

160. Stein EA, Illingworth DR, Kwiterovich PO, Jr., Liacouras CA, Siimes MA, Jacobson MS, et al. Efficacy and safety of lovastatin in adolescent males with heterozygous familial hypercholesterolemia: a randomized controlled trial. Jama. 1999;281(2):137-44.

161. Avis HJ, Hutten BA, Gagné C, Langslet G, McCrindle BW, Wiegman A, et al. Efficacy and safety of rosuvastatin therapy for children with familial hypercholesterolemia. J Am Coll Cardiol. 2010;55(11):1121-6.

162. Stein EA, Marais AD, Szamosi T, Raal FJ, Schurr D, Urbina EM, et al. Colesevelam hydrochloride: efficacy and safety in pediatric subjects with heterozygous familial hypercholesterolemia. J Pediatr. 2010;156(2):231-6.e1-3.

163. Tonstad S, Knudtzon J, Sivertsen M, Refsum H, Ose L. Efficacy and safety of cholestyramine therapy in peripubertal and prepubertal children with familial hypercholesterolemia. J Pediatr. 1996;129(1):42-9.

164. Tonstad S, Sivertsen M, Aksnes L, Ose L. Low dose colestipol in adolescents with familial hypercholesterolaemia. Arch Dis Child. 1996;74(2):157-60.

165. Kusters DM, Caceres M, Coll M, Cuffie C, Gagné C, Jacobson MS, et al. Efficacy and safety of ezetimibe monotherapy in children with heterozygous familial or nonfamilial hypercholesterolemia. J Pediatr. 2015;166(6):1377-84.e1-3.

166. Wheeler KA, West RJ, Lloyd JK, Barley J. Double blind trial of bezafibrate in familial hypercholesterolaemia. Arch Dis Child. 1985;60(1):34-7.

167. Santos RD, Wiegman A, Caprio S, Cariou B, Averna M, Poulouin Y, et al. Alirocumab in Pediatric Patients With Heterozygous Familial Hypercholesterolemia A Randomized Clinical Trial. JAMA pediatrics. 2024.

168. Santos RD, Ruzza A, Hovingh GK, Wiegman A, Mach F, Kurtz CE, et al. Evolocumab in Pediatric Heterozygous Familial Hypercholesterolemia. N Engl J Med. 2020;383(14):1317-27.

169. van der Graaf A, Cuffie-Jackson C, Vissers MN, Trip MD, Gagné C, Shi G, et al. Efficacy and safety of coadministration of ezetimibe and simvastatin in adolescents with heterozygous familial hypercholesterolemia. J Am Coll Cardiol. 2008;52(17):1421-9.

170. Kinnear FJ, Lithander FE, Searle A, Bayly G, Wei C, Stensel DJ, et al. Reducing cardiovascular disease risk among families with familial hypercholesterolaemia by improving diet and physical activity: a randomised controlled feasibility trial. BMJ Open. 2020;10(12):e044200.

171. Engler MM, Engler MB, Malloy MJ, Paul SM, Kulkarni KR, Mietus-Snyder ML. Effect of docosahexaenoic acid on lipoprotein subclasses in hyperlipidemic children (the EARLY study). Am J Cardiol. 2005;95(7):869-71.

172. Gylling H, Siimes MA, Miettinen TA. Sitostanol ester margarine in dietary treatment of children with familial hypercholesterolemia. J Lipid Res. 1995;36(8):1807-12.

173. Amundsen AL, Ose L, Nenseter MS, Ntanios FY. Plant sterol ester-enriched spread lowers plasma total and LDL cholesterol in children with familial hypercholesterolemia. Am J Clin Nutr. 2002;76(2):338-44.

174. de Jongh S, Vissers MN, Rol P, Bakker HD, Kastelein JJ, Stroes ES. Plant sterols lower LDL cholesterol without improving endothelial function in prepubertal children with familial hypercholesterolaemia. J Inherit Metab Dis. 2003;26(4):343-51.

175. The Writing Group for the DISC Collaborative Research Group. Efficacy and safety of lowering dietary intake of fat and cholesterol in children with elevated low-density lipoprotein cholesterol. The Dietary Intervention Study in Children (DISC). The Writing Group for the DISC Collaborative Research Group. Jama. 1995;273(18):1429-35.

176. Shannon BM, Tershakovec AM, Martel JK, Achterberg CL, Cortner JA, Smiciklas-Wright HS, et al. Reduction of elevated LDL-cholesterol levels of 4- to 10-year-old children through home-based dietary education. Pediatrics. 1994;94(6 Pt 1):923-7.

177. Obarzanek E, Kimm SY, Barton BA, Van Horn LL, Kwiterovich PO, Jr., Simons-Morton DG, et al. Long-term safety and efficacy of a cholesterol-lowering diet in children with elevated low-density lipoprotein cholesterol: seven-year results of the Dietary Intervention Study in Children (DISC). Pediatrics. 2001;107(2):256-64.

178. Gidding SS, Prospero C, Hossain J, Zappalla F, Balagopal PB, Falkner B, et al. A double-blind randomized trial of fish oil to lower triglycerides and improve cardiometabolic risk in adolescents. J Pediatr. 2014;165(3):497-503.e2.

179. Wong H, Chahal N, Manlhiot C, Niedra E, McCrindle BW. Flaxseed in pediatric hyperlipidemia: a placebo-controlled, blinded, randomized clinical trial of dietary flaxseed supplementation for children and adolescents with hypercholesterolemia. JAMA Pediatr. 2013;167(8):708-13.

180. Verduci E, Agostoni C, Radaelli G, Banderali G, Riva E, Giovannini M. Blood lipids profile in hyperlipidemic children undergoing different dietary long chain polyunsaturated supplementations: a preliminary clinical trial. Int J Food Sci Nutr. 2014;65(3):375-9.

181. Dennison BA, Levine DM. Randomized, double-blind, placebo-controlled, two-period crossover clinical trial of psyllium fiber in children with hypercholesterolemia. J Pediatr. 1993;123(1):24-9.

182. Martino F, Martino E, Morrone F, Carnevali E, Forcone R, Niglio T. Effect of dietary supplementation with glucomannan on plasma total cholesterol and low density lipoprotein cholesterol in hypercholesterolemic children. Nutr Metab Cardiovasc Dis. 2005;15(3):174-80.

183. Guardamagna O, Abello F, Cagliero P, Visioli F. Could dyslipidemic children benefit from glucomannan intake? Nutrition. 2013;29(7-8):1060-5.

184. Deon V, Del Bo C, Guaraldi F, Abello F, Belviso S, Porrini M, et al. Effect of hazelnut on serum lipid profile and fatty acid composition of erythrocyte phospholipids in children and adolescents with primary hyperlipidemia: A randomized controlled trial. Clin Nutr. 2018;37(4):1193-201.

185. Del Bo C, Deon V, Abello F, Massini G, Porrini M, Riso P, et al. Eight-week hempseed oil intervention improves the fatty acid composition of erythrocyte phospholipids and the omega-3 index, but does not affect the lipid profile in children and adolescents with primary hyperlipidemia. Food Res Int. 2019;119:469-76.

186. Guardamagna O, Amaretti A, Puddu PE, Raimondi S, Abello F, Cagliero P, et al. Bifidobacteria supplementation: effects on plasma lipid profiles in dyslipidemic children. Nutrition. 2014;30(7-8):831-6.

187. Llewellyn A, Simmonds M, Marshall D, Harden M, Woods B, Humphries SE, et al. Efficacy and safety of statins, ezetimibe and statins-ezetimibe therapies for children and adolescents with heterozygous familial hypercholesterolaemia: Systematic review, pairwise and network meta-analyses of randomised controlled trials. Atherosclerosis. 2024;401:118598.

188. Adams SP, Alaeiilkhchi N, Tasnim S, Wright JM. Pravastatin for lowering lipids. The Cochrane database of systematic reviews. 2023;9(100909747):CD013673.

189. Zachariah JP, Pena S, Lupo PJ, Putluri N, Penny DJ, Richard MA. Effect of exogenous L-carnitine on aortic stiffness in dyslipidemic adolescents: design of a quadruple-blind, randomized, controlled interventional trial. Contemporary clinical trials communications. 2023;34:101174.

190. Campbell L, Huseman K, Krutsch K, Datta P. Minimal Transfer of Atorvastatin and Its Metabolites in Human Milk: A Case Series. Breastfeeding medicine : the official journal of the Academy of Breastfeeding Medicine. 2024;19(11):889-94.

191. Dharmayat K, Vallejo-Vaz A, Stevens C, Brandts J, Lyons A, Groselj U, et al. Familial hypercholesterolaemia in children and adolescents from 48 countries: a cross-sectional study. Lancet (London, England). 2024;403(10421):55-66.

192. Elshorbagy A, Vallejo-Vaz AJ, Barkas F, Lyons ARM, Stevens CAT, Dharmayat KI, et al. Overweight, obesity, and cardiovascular disease in heterozygous familial hypercholesterolaemia: the EAS FH Studies Collaboration registry. European heart journal. 2025.

193. Fogacci F, ALGhasab NS, Di Micoli V, Giovannini M, Cicero AFG. Cholesterol-Lowering Bioactive Foods and Nutraceuticals in Pediatrics: Clinical Evidence of Efficacy and Safety. Nutrients. 2024;16(10).

194. Garoufi A, Papadaki M, Kalogiannis M, Zerva U, Charakida M, Marmarinos A, et al. Beneficial Effects of a Nutraceutical Combination on Lipid Profiles in Children with Moderate and Severe Hypercholesterolemia. Biomolecules. 2024;14(12).

195. Kim GK, Yee JK, Bansal N. Algorithms for Treating Dyslipidemia in Youth. Curr Atheroscler Rep. 2023;25(8):495-507.

196. Hasegawa N, Iwashima S, Furusawa Y, Hayakawa A, Katuki J, Hayano S, et al. Assessment of Low-density Lipoprotein Cholesterol Levels and Non-invasive Vascular Health in School-aged Children: A Study in Ogasa District, Shizuoka Prefecture. Journal of atherosclerosis and thrombosis. 2024(9506298).

197. Motkowski R, Abramowicz P, Kubalska J, Mikoluc B, Konstantynowicz J. Efficacy and Safety of Statin Treatment in Children with Familial Hypercholesterolemia: Outcomes of 20 Years of Experience. Journal of clinical medicine. 2023;12(23).

198. Stanesby O, Armstrong MK, Otahal P, Goode JP, Fraser BJ, Negishi K, et al. Tracking of serum lipid levels from childhood to adulthood: Systematic review and meta-analysis. Atherosclerosis. 2024;391(95):117482.

199. Stanesby O, Zhou Z, Fonseca R, Kidokoro T, Otahal P, Fraser BJ, et al. Tracking of apolipoprotein B levels measured in childhood and adolescence: systematic review and meta-analysis. European journal of pediatrics. 2024;183(2):569-80.

200. Truthmann J, Schienkiewitz A, Kneuer A, Du Y, Scheidt-Nave C. Tracking of serum lipids from prepuberty to young adulthood: results from the KiGGS cohort study. Lipids in health and disease. 2024;23(1):421.

201. Widhalm K, Fallmann K. Clinical Management of Familial Hypercholesterolemia in Children. Current pediatric reviews. 2024(101240290).

202. Llewellyn A, Simmonds M, Marshall D, Harden M, Woods B, Humphries SE, et al. Efficacy and safety of statins, ezetimibe and statins-ezetimibe therapies for children and adolescents with heterozygous familial hypercholesterolaemia: Systematic review, pairwise and network meta-analyses of randomised controlled trials. Atherosclerosis. 2024(95):118598.

203. Xiao G, Gao S, Xie Y, Wang Z, Shu M. Efficacy and Safety of Evolocumab and Alirocumab as PCSK9 Inhibitors in Pediatric Patients with Familial Hypercholesterolemia: A Systematic Review and Meta-Analysis. Medicina (Kaunas, Lithuania). 2024;60(10).

204. Santos RD, Ruzza A, Wang B, Maruff P, Schembri A, Bhatia AK, et al. Evolocumab in paediatric heterozygous familial hypercholesterolaemia: cognitive function during 80 weeks of open-label extension treatment. Eur J Prev Cardiolog. 2024;31(3):302-10.

205. Wiegman A, Ruzza A, Hovingh GK, Santos RD, Mach F, Stefanutti C, et al. Evolocumab treatment reduces carotid intima-media thickness in paediatric patients with heterozygous familial hypercholesterolaemia. Eur J Prev Cardiolog. 2024.

206. de Boer LM, Wiegman A, Kroon J, Tsimikas S, Yeang C, Peletier MC, et al. Lipoprotein(a) and carotid intima-media thickness in children with familial hypercholesterolaemia in the Netherlands: a 20-year follow-up study. The lancet Diabetes & endocrinology. 2023;11(9):667-74.

207. Masson W, Barbagelata L, Corral P, Nogueira JP. Association between lipid markers in childhood/adolescence and cardiovascular events in adulthood: A systematic review. Arch Argent Pediatr. 2024;122(2):e202310094.

208. Stanesby O, Armstrong MK, Otahal P, Goode JP, Fraser BJ, Negishi K, et al. Tracking of serum lipid levels from childhood to adulthood: Systematic review and meta-analysis. Atherosclerosis. 2024;391:117482.

209. Zhang Y, Pletcher MJ, Vittinghoff E, Clemons AM, Jacobs DR, Jr., Allen NB, et al. Association Between Cumulative Low-Density Lipoprotein Cholesterol Exposure During Young Adulthood and Middle Age and Risk of Cardiovascular Events. JAMA Cardiol. 2021;6(12):1406-13.

210. Zhang Y, Vittinghoff E, Pletcher MJ, Allen NB, Zeki Al Hazzouri A, Yaffe K, et al. Associations of Blood Pressure and Cholesterol Levels During Young Adulthood With Later Cardiovascular Events. J Am Coll Cardiol. 2019;74(3):330-41.

211. Jacobs DR, Jr., Woo JG, Sinaiko AR, Daniels SR, Ikonen J, Juonala M, et al. Childhood Cardiovascular Risk Factors and Adult Cardiovascular Events. N Engl J Med. 2022;386(20):1877-88.

212. Ference BA, Yoo W, Alesh I, Mahajan N, Mirowska KK, Mewada A, et al. Effect of long-term exposure to lower low-density lipoprotein cholesterol beginning early in life on the risk of coronary heart disease: a Mendelian randomization analysis. J Am Coll Cardiol. 2012;60(25):2631-9.

213. Pool LR, Aguayo L, Brzezinski M, Perak AM, Davis MM, Greenland P, et al. Childhood Risk Factors and Adulthood Cardiovascular Disease: A Systematic Review. J Pediatr. 2021;232:118-26 e23.

214. Juonala M, Wu F, Sinaiko A, Woo JG, Urbina EM, Jacobs D, et al. Non-HDL Cholesterol Levels in Childhood and Carotid Intima-Media Thickness in Adulthood. Pediatrics. 2020;145(4).

215. Lorenz MW, Polak JF, Kavousi M, Mathiesen EB, Völzke H, Tuomainen T-P, et al. Carotid intima-media thickness progression to predict cardiovascular events in the general population (the PROG-IMT collaborative project): a meta-analysis of individual participant data. The Lancet. 2012;379(9831):2053-62.

216. Morrison JA, Glueck CJ, Horn PS, Yeramaneni S, Wang P. Pediatric triglycerides predict cardiovascular disease events in the fourth to fifth decade of life. Metabolism. 2009;58(9):1277-84.

217. Morrison JA, Glueck CJ, Wang P. Childhood risk factors predict cardiovascular disease, impaired fasting glucose plus type 2 diabetes mellitus, and high blood pressure 26 years later at a mean age of 38 years: the Princeton-lipid research clinics follow-up study. Metabolism. 2012;61(4):531-41.

218. Morrison JA, Glueck CJ, Woo JG, Wang P. Risk factors for cardiovascular disease and type 2 diabetes retained from childhood to adulthood predict adult outcomes: the Princeton LRC Follow-up Study. Int J Pediatr Endocrinol. 2012;2012(1):6.

219. Raitakari O, Kartiosuo N, Pahkala K, Hutri-Kähönen N, Bazzano LA, Chen W, et al. Lipoprotein(a) in Youth and Prediction of Major Cardiovascular Outcomes in Adulthood. Circulation. 2023;147(1):23-31.

220. Benekos T, Kosmeri C, Vlahos A, Milionis H. Nine-year overview of dyslipidemia management in children with heterozygous familial hypercholesterolemia: a university hospital outpatient lipid clinic project in Northwestern Greece. J Pediatr Endocrinol Metab. 2020;33(4):533-8.

221. Bogsrud MP, Langslet G, Wium C, Johansen D, Svilaas A, Holven KB. Treatment goal attainment in children with familial hypercholesterolemia: A cohort study of 302 children in Norway. Journal of Clinical Lipidology. 2018;12(2):375-82.

222. Braamskamp MJ, Kusters DM, Avis HJ, Smets EM, Wijburg FA, Kastelein JJ, et al. Long-term statin treatment in children with familial hypercholesterolemia: more insight into tolerability and adherence. Paediatr Drugs. 2015;17(2):159-66.

223. Dharmayat KI. Familial hypercholesterolaemia in children and adolescents from 48 countries: a cross-sectional study. Lancet. 2024;403(10421):55-66.

224. Johansen AK, Bogsrud MP, Roeters van Lennep J, Narverud I, Langslet G, Retterstol K, et al. Long term follow-up of children with familial hypercholesterolemia and relatively normal LDL-cholesterol at diagnosis. Journal of Clinical Lipidology. 2021;15(2):375-8.

225. Kavey RW, Manlhiot C, Runeckles K, Collins T, Gidding SS, Demczko M, et al. Effectiveness and Safety of Statin Therapy in Children: A Real-World Clinical Practice Experience. CJC Open. 2020;2(6):473-82.

226. Langslet G, Johansen AK, Bogsrud MP, Narverud I, Risstad H, Retterstol K, et al. Thirty percent of children and young adults with familial hypercholesterolemia treated with statins have adherence issues. American Journal Of Preventive Cardiology. 2021;6:100180.

227. Lewek J, Konopka A, Starostecka E, Penson PE, Maciejewski M, Banach M. Clinical Features of Familial Hypercholesterolemia in Children and Adults in EAS-FHSC Regional Center for Rare Diseases in Poland. Journal of Clinical Medicine. 2021;10(19):22.

228. Peretti N, Vimont A, Mas E, Lemale J, Reynaud R, Tounian P, et al. Treatment of pediatric heterozygous familial hypercholesterolemia 7 years after the EAS recommendations: Real-world results from a large French cohort. Archives de Pediatrie. 2024;31(3):188-94.

229. Ramaswami U, Cooper J, Humphries SE. The UK Paediatric Familial Hypercholesterolaemia Register: preliminary data. Archives of Disease in Childhood. 2017;102(3):255-60.

230. Ramaswami U, Futema M, Bogsrud MP, Holven KB, Roeters van Lennep J, Wiegman A, et al. Comparison of the characteristics at diagnosis and treatment of children with heterozygous familial hypercholesterolaemia (FH) from eight European countries. Atherosclerosis. 2020;292:178-87.

231. Sonmez A, Demirci I, Haymana C, Tasci I, Ayvali MO, Ata N, et al. Clinical characteristics of adult and paediatric patients with familial hypercholesterolemia: A real-life cross-sectional study from the Turkish National Database. Atherosclerosis. 2023;375:9-20.

232. Yeung J, Chisholm K, Spinks C, Srinivasan S. Familial hypercholesterolaemia: Experience of a tertiary paediatric lipid clinic. J Paediatr Child Health. 2021;57(8):1201-7.

233. Keenan KF, Finnie RM, Simpson WG, McKee L, Dean J, Miedzybrodzka Z. Parents' views of genetic testing and treatment of familial hypercholesterolemia in children: a qualitative study. Journal of Community Genetics. 2019;10(1):129-41.

234. Mackie TI, Tse LL, de Ferranti SD, Ryan HR, Leslie LK. Treatment decision making for adolescents with familial hypercholesterolemia: Role of family history and past experiences. Journal of Clinical Lipidology. 2015;9(4):583-93.e1-3.

235. Tsai HH, Young JL, Cherny S, Ahmed CD, Khan SS, Duquette D. "I don't think people should die young": perspectives of parents with children diagnosed with familial hypercholesterolemia. Journal of Community Genetics. 2024;10:10.

236. Urke EB, Sobye S, Ellingvag A, Langslet G, Retterstol K, Wandel M. Familial hypercholesterolemia and young patients' thoughts on own condition and treatment. Patient Educ Couns. 2019;102(5):1005-12.

237. Tsai HH, Young JL, Cherny S, Ahmed CD, Khan SS, Duquette D. "I don't think people should die young": perspectives of parents with children diagnosed with familial hypercholesterolemia. J. 2024;15(5):549-58.

238. Tobik K, Orland KM, Zhang X, Garcia K, Peterson AL. Parental Attitudes and Ideas Regarding Newborn Screening for Familial Hypercholesterolemia. Matern Child Health J. 2023;27(6):978-83.

239. Bowman FL, Molster CM, Lister KJ, Bauskis AT, Garton-Smith J, Vickery AW, et al. Identifying Perceptions and Preferences of the General Public Concerning Universal Screening of Children for Familial Hypercholesterolaemia. Public Health Genomics. 2019;22(1-2):25-35.

240. Wurtmann E, Steinberger J, Veach PM, Khan M, Zierhut H. Risk Communication in Families of Children with Familial Hypercholesterolemia: Identifying Motivators and Barriers to Cascade Screening to Improve Diagnosis at a Single Medical Center. J Genet Couns. 2018;14:14.

241. Gooding HC, Sheldrick RC, Leslie LK, Shah S, de Ferranti SD, Mackie TI. Adolescent Perceptions of Cholesterol Screening Results: "Young Invincibles" or Developing Adults? J Adolesc Health. 2016;59(2):162-70.

242. Ademi Z, Watts GF, Juniper A, Liew D. A systematic review of economic evaluations of the detection and treatment of familial hypercholesterolemia. Int J Cardiol. 2013;167(6):2391-6.

243. Marquina C, Morton JI, Lloyd M, Abushanab D, Baek Y, Abebe T, et al. Cost-Effectiveness of Screening Strategies for Familial Hypercholesterolaemia: An Updated Systematic Review. Pharmacoeconomics. 2024;42(4):373-92.

244. Wang M, Jiang S, Li B, Parkinson B, Lu J, Tan K, et al. Synthesized economic evidence on the cost-effectiveness of screening familial hypercholesterolemia. Glob Health Res Policy. 2024;9(1):38.

245. Meng R, Wei Q, Zhou J, Zhang B, Li C, Shen M. A systematic review of cost-effectiveness analysis of different screening strategies for familial hypercholesterolemia. Journal of Clinical Lipidology. 2024;18(1):e21-e32.

246. Marks D, Wonderling D, Thorogood M, Lambert H, Humphries SE, Neil HA. Screening for hypercholesterolaemia versus case finding for familial hypercholesterolaemia: a systematic review and cost-effectiveness analysis. Health Technol Assess. 2000;4(29):1-123.

247. Marks D, Wonderling D, Thorogood M, Lambert H, Humphries SE, Neil HA. Cost effectiveness analysis of different approaches of screening for familial hypercholesterolaemia. Bmj. 2002;324(7349):1303.

248. Marks D, Thorogood M, Neil HA, Wonderling D, Humphries SE. Comparing costs and benefits over a 10 year period of strategies for familial hypercholesterolaemia screening. J Public Health Med. 2003;25(1):47-52.

249. McKay AJ, Hogan H, Humphries SE, Marks D, Ray KK, Miners A. Universal screening at age 1-2 years as an adjunct to cascade testing for familial hypercholesterolaemia in the UK: A cost-utility analysis. Atherosclerosis. 2018;275:434-43.

250. Pelczarska A, Jakubczyk M, Jakubiak-Lasocka J, Banach M, Myśliwiec M, Gruchała M, et al. The cost-effectiveness of screening strategies for familial hypercholesterolaemia in Poland. Atherosclerosis. 2018;270:132-8.

251. Marquina C, Lacaze P, Tiller J, Riaz M, Sturm AC, Nelson MR, et al. Population genomic screening of young adults for familial hypercholesterolaemia: a cost-effectiveness analysis. Eur Heart J. 2022;43(34):3243-54.

252. Spencer SJ, Jones LK, Guzauskas GF, Hao J, Williams MS, Peterson JF, et al. Cost-effectiveness of population-wide genomic screening for familial hypercholesterolemia in the United States. J Clin Lipidol. 2022;16(5):667-75.

253. Araujo MB, Zerbino MC. Cost-Effectiveness of Pediatric Universal Screening for Familial Hypercholesterolemia in Argentina. Value Health Reg Issues. 2023;33:33-41.

254. Ademi Z, Norman R, Pang J, Liew D, Zoungas S, Sijbrands E, et al. Health economic evaluation of screening and treating children with familial hypercholesterolemia early in life: Many happy returns on investment? Atherosclerosis. 2020;304:1-8.

255. Ademi Z, Norman R, Pang J, Sijbrands E, Watts GF, Hutten BA, et al. Cost-effectiveness and Return on Investment of a Nationwide Case-Finding Program for Familial Hypercholesterolemia in Children in the Netherlands. JAMA Pediatr. 2023;177(6):625-32.

256. Hirsch A, Rotem R, Ternovsky N, Hirsh Raccah B. Pravastatin and placental insufficiency associated disorders: A systematic review and meta-analysis. Front Pharmacol. 2022;13:1021548.

257. Hirsch A, Ternovsky N, Zwas DR, Rotem R, Amir O, Hirsh Raccah B. The effect of statins exposure during pregnancy on congenital anomalies and spontaneous abortions: A systematic review and meta-analysis. Frontiers in Pharmacology. 2022;13:1003060.

258. Karadas B, Uysal N, Erol H, Acar S, Koc M, Kaya-Temiz T, et al. Pregnancy outcomes following maternal exposure to statins: A systematic review and meta-analysis. Br J Clin Pharmacol. 2022;88(9):3962-76.

259. Karalis DG, Hill AN, Clifton S, Wild RA. The risks of statin use in pregnancy: A systematic review. Journal of Clinical Lipidology. 2016;10(5):1081-90.

260. Vahedian-Azimi A, Bianconi V, Makvandi S, Banach M, Mohammadi SM, Pirro M, et al. A systematic review and meta-analysis on the effects of statins on pregnancy outcomes. Atherosclerosis. 2021;336:1-11.

261. Vahedian-Azimi A, Karimi L, Reiner Z, Makvandi S, Sahebkar A. Effects of statins on preeclampsia: A systematic review. Pregnancy Hypertens. 2021;23:123-30.

262. Vahedian-Azimi A, Makvandi S, Banach M, Reiner Z, Sahebkar A. Fetal toxicity associated with statins: A systematic review and meta-analysis. Atherosclerosis. 2021;327:59-67.

263. Zarek J, Koren G. The fetal safety of statins: a systematic review and meta-analysis. J Obstet Gynaecol Can. 2014;36(6):506-9.

264. Kusters DM, Hassani Lahsinoui H, van de Post JA, Wiegman A, Wijburg FA, Kastelein JJ, et al. Statin use during pregnancy: a systematic review and meta-analysis. Expert Rev Cardiovasc Ther. 2012;10(3):363-78.

265. Manson JM, Freyssinges C, Ducrocq MB, Stephenson WP. Postmarketing surveillance of lovastatin and simvastatin exposure during pregnancy. Reproductive Toxicology. 1996;10(6):439-46.

266. Taguchi N, Rubin ET, Hosokawa A, Choi J, Ying AY, Moretti ME, et al. Prenatal exposure to HMG-CoA reductase inhibitors: Effects on fetal and neonatal outcomes. Reproductive Toxicology. 2008;26(2):175-7.

267. Costantine MM, Cleary K, Hebert MF, Ahmed MS, Brown LM, Ren Z, et al. Safety and pharmacokinetics of pravastatin used for the prevention of preeclampsia in high-risk pregnant women: a pilot randomized controlled trial. American Journal of Obstetrics and Gynecology. 2016;214(6):720.e1-.e17.

268. Huangfu G, Jaltotage B, Pang J, Lan NSR, Abraham A, Otto J, et al. Hepatic fat as a novel marker for high-risk coronary atherosclerotic plaque features in familial hypercholesterolaemia. Metabolism. 2023;139:155370.

269. Mandraffino G, Morace C, Franze MS, Nassisi V, Sinicropi D, Cinquegrani M, et al. Fatty Liver as Potential Biomarker of Atherosclerotic Damage in Familial Combined Hyperlipidemia. Biomedicines. 2022;10(8).

270. Couture P, Brun LD, Szots F, Lelièvre M, Gaudet D, Després JP, et al. Association of specific LDL receptor gene mutations with differential plasma lipoprotein response to simvastatin in young French Canadians with heterozygous familial hypercholesterolemia. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 1998;18(6):1007-12.

271. de Jongh S, Stalenhoef AFH, Tuohy MB, Mercuri M, Bakker HD, Kastelein JJP. Efficacy, Safety and Tolerability of Simvastatin in Children with Familial Hypercholesterolaemia. Clinical Drug Investigation. 2002;22(8):533-40.

272. Dirisamer A. The effect of low-dose simvastatin in children with familial hypercholesterolaemia: a 1-year observation. Eur J Pediatr. 2003;162(6):421-5.

273. Harada-Shiba M, Arisaka O, Ohtake A, Okada T, Suganami H. Efficacy and Safety of Pitavastatin in Japanese Male Children with Familial Hypercholesterolemia. J Atheroscler Thromb. 2016;23(1):48-55.

274. Langslet G, Breazna A, Drogari E. A 3-year study of atorvastatin in children and adolescents with heterozygous familial hypercholesterolemia. J Clin Lipidol. 2016;10(5):1153-62.e3.

275. Rodenburg J, Vissers MN, Wiegman A, Miller ER, Ridker PM, Witztum JL, et al. Oxidized low-density lipoprotein in children with familial hypercholesterolemia and unaffected siblings: effect of pravastatin. J Am Coll Cardiol. 2006;47(9):1803-10.

276. van der Graaf A, Nierman MC, Firth JC, Wolmarans KH, Marais AD, de Groot E. Efficacy and safety of fluvastatin in children and adolescents with heterozygous familial hypercholesterolaemia. Acta Paediatr. 2006;95(11):1461-6.

publiziert bei:

AWMF online
Das Portal der wissenschaftlichen Medizin

DGKJ
Deutsche Gesellschaft
für Kinder- und Jugendmedizin e.V.

AWMF-Register Nr.	27-068	Klasse:	S3

S3-Leitlinie zur Diagnostik und Therapie von Hyperlipidämie bei Kindern und Jugendlichen

Version 2.1 (25.08.2026)

Autoren:

Berthold Koletzko[1,2,3], Johannes Häberle[4], Juliane Grünzner[5], Bernadeta Patro-Golab[1,2,3], Diana Ballhausen[6], Thu Giang Le Thi[1,2,3], Stefan Arens[7], Susanne Bechtold-Dalla Pozza[1], Marianne Becker[8], Katharina Dokoupil[1], Sarah Egert[9], Susanne Greber-Platzer[10], Frank Jochum[11], Christine Joisten[12], Clemens Kamrath[13], Olga Kordonouri[14], Joachim Kreuder[15], Ulrich Laufs[16], Georg Leipold[17], Stefan Lorkowski[18], Thomas Maibaum[19], Hans-Joachim Mentzel[20], Renate Oberhoffer-Fritz[21], Uwe Popert[22], Christian Schlein[23], Heribert Schunkert[24], Anja Vogt[25], Burkhard Voigt[26], Daniel Weghuber[27]

Korrespondenzanschrift:

Prof. Dr. med. Dr. h.c. mult. Berthold Koletzko

Dr. von Haunersches Kinderspital, LMU Klinikum München

Deutsches Zentrum für Kinder- und Jugendgesundheit, Standort München

Lindwurmstraße 4, 80337 München

office.koletzko@med.lmu.de

Das dieser Veröffentlichung zugrundliegende Projekt Hyperlip-Kid wurde mit Mitteln des Innovationsausschusses beim Gemeinsamen Bundesausschuss unter dem Förderkennzeichen 01VSF23011 gefördert.

1 Kinderklinik und Kinderpoliklinik im Dr. von Haunerschen Kinderspital, LMU Klinikum München
2 Stiftung Kindergesundheit. c/o Dr. von Haunersches Kinderspital, LMU Klinikum München
3 Deutsches Zentrum für Kinder- und Jugendgesundheit, Standort München
4 Abteilung Stoffwechselkrankheiten, Universitäts-Kinderspital Zürich, Schweiz
5 Integriertes Sozialpädiatrisches Zentrum (iSPZ Hauner MUC) im Dr. von Haunerschen Kinderspital, LMU Klinikum München
6 Pädiatrische Einheit der Stoffwechselkrankheiten am Centre Hospitalier Universitaire Vaudois (CHUV), Lausanne, Schweiz
7 Pädiatrische Gastroenterologie am Kinder- und Jugendkrankenhaus AUF DER BULT, Hannover
8 Pädiatrische Endokrinologie und Diabetologie am Centre Hospitalier de Luxembourg (CHL), Luxembourg
9 Institut für Ernährungs- und Lebensmittelwissenschaften, Rheinische Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn, Bonn
10 Abteilung für Pädiatrische Pneumologie, Allergologie und Endokrinologie, Universitätsklinik für Kinder- und Jugendheilkunde der Medizinischen Universität Wien, Österreich
11 Klinik für Kinder- und Jugendmedizin am Evangelischen Waldkrankenhaus Spandau, Berlin
12 Institut für Bewegungs- und Neurowissenschaft, Deutsche Sporthochschule Köln (DSHS)
13 Zentrum für Kinderheilkunde und Jugendmedizin, Universitätsklinikum Freiburg
14 Pädiatrische Diabetologie und Endokrinologie am Kinder- und Jugendkrankenhaus AUF DER BULT, Hannover
15 Institut für primärärztliche Versorgung und hausärztliche Medizin, Justus-Liebig-Universität Gießen
16 Klinik und Poliklinik für Kardiologie, Universitätsklinikum Leipzig
17 Kinder- und Jugendarztpraxis Dr. med. Georg Leipold, Regensburg
18 Institut für Ernährungswissenschaften, Friedrich-Schiller-Universität Jena
19 Hausärztliche Gemeinschaftspraxis Rostock-Schmarl, Rostock
20 Institut für Diagnostische und Interventionelle Radiologie, Universitätsklinikum Jena
21 Lehrstuhl für Präventive Pädiatrie an der Fakultät für Sport- und Gesundheitswissenschaften der Technischen Universität München (TUM)
22 Hausarztpraxis Goethestrasse 70, Kassel
23 Institut für Humangenetik des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf (UKE)
24 Klinik für Herz- und Kreislauferkrankungen, Deutsches Herzzentrum München, Universitätsklinikum der Technischen Universität München (TUM)
25 Medizinische Klinik und Poliklinik IV, LMU Klinikum München
26 Praxis für Kinder- und Jugendmedizin Bockenheim, Frankfurt am Main
27 Universitätsklinik für Kinder- und Jugendheilkunde, Uniklinikum Salzburg, Paracelsus Medizinische Universität, Salzburg, Österreich

Herausgebende

Federführende Fachgesellschaft
Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin e.V (DGKJ)
Chausseestr. 128/129 | 10115 Berlin
Tel. +49 30 3087779-17 | Fax +49 30 3087779-99
office@dgkj.de

Mit-federführende Fachgesellschaften
Gesellschaft für Angeborene Stoffwechselstörungen e.V. (GfAS, vormals APS)
c/o Geschäftsstelle der Deutschen Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin e.V. (DGKJ)
Chausseestr. 128/129 | 10115 Berlin
Tel. +43 512 890438 700
gfas@studio12.co.at

Deutsche Gesellschaft für Lipidologie e. V. (DGFL) - Lipid-Liga
Kuhgasse 9 | 63571 Gelnhausen
Tel. +49 6051 4 90 84 – 18 | Fax +49 6051 4 90 84 – 22 18
info@lipid-liga.de

Weitere beteiligte Fachgesellschaften und Verbände

- Arbeitsgemeinschaft für Pädiatrische Diätetik (APD)
- Berufsverband der Kinder- und Jugendärzt*innen e.V. (BVKJ)
- Deutsche Gesellschaft für Ernährung e.V. (DGE)
- Deutsche Gesellschaft für Pädiatrische Kardiologie und Angeborene Herzfehler e.V. (DGPK)
- Deutsche Gesellschaft für Humangenetik e.V. (GfH)
- Deutsche Gesellschaft für Kardiologie - Herz- und Kreislaufforschung e.V. (DGK)
- Deutsche Gesellschaft für Ernährungsmedizin e.V. (DGEM)
- Deutsche Gesellschaft für Kinderendokrinologie und -Diabetologie e.V. (DGKED)
- Deutsche Gesellschaft für Fettwissenschaft e.V. (DGF)
- Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin e.V. (DEGAM)
- Deutsche Gesellschaft für Sportmedizin und Prävention e.V. (DGSP)
- Gesellschaft für Pädiatrische Gastroenterologie und Ernährung e.V. (GPGE)
- Gesellschaft für Pädiatrische Radiologie e.V. (GPR)
- Österreichische Gesellschaft für Kinder- und Jugendheilkunde (ÖGKJ)
- Schweizerische Gesellschaft für Pädiatrie (SGP)

- Patientenorganisation für Patienten mit Familiärer Hypercholesterinämie oder anderen schweren genetischen Fettstoffwechselstörungen (CholCo e.V.)
- Österreichische Patientenorganisation für Patienten mit Familiärer Hypercholesterinämie oder verwandten genetisch bedingten Stoffwechselstörungen e.V. (FHchol Austria)

Bitte wie folgt zitieren:

Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin e.V. (DGKJ)

S3-Leitlinie zur Diagnostik und Therapie von Hyperlipidämie bei Kindern und Jugendlichen

Version 2.1, 25.08.2026

Verfügbar unter: https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/027-068

Zugriff am (Datum): 25.08.2026

Was gibt es Neues?

Diese Leitlinie baut auf der S2k-Leitlinie zur Diagnostik und Therapie von Hyperlipidämie bei Kindern und Jugendlichen aus dem Jahr 2015 auf, welche grundlegend überarbeitet, umfassend aktualisiert und auf das S3-Niveau (evidenz- und konsensbasierte Leitlinie) angehoben wurde. Grundlage bildeten ein Expertengremium mit Mandatstragenden aus 20 Fachgesellschaften, eine systematische Literaturrecherche und Evidenzbewertung, sowie eine strukturierte Konsensfindung nach dem AWMF-Regelwerk (*1*).

In den Abschnitt „Grundlagen“ wurden neue wissenschaftliche Erkenntnisse aufgenommen. Diese S3-Leitlinie beschreibt die Charakteristik wichtiger Plasma-Lipoproteine. Insbesondere wird die Interpretation von HDL-Cholesterin (HDL-C) neu bewertet. Während in der Leitlinie von 2015 ein hoher HDL-C-Spiegel im Plasma überwiegend als protektiv angesehen wurde, weist die aktualisierte Leitlinie 2025 darauf hin, dass neue Daten eine U-förmige Assoziation zwischen HDL-C-Werten und kardiovaskulärem Risiko zeigen: Sowohl niedrige Werte (< 1,03 mmol/L [< 40 mg/dL]) als auch sehr hohe Werte (> 2,07 mmol/L [> 80 mg/dL]) sind mit einer erhöhten Mortalität assoziiert.

Die aktualisierte S3-Leitlinie führt den Begriff „multifaktorielle Dyslipidämie“ (MFD) ein und kategorisiert diese weiter, mit Unterscheidung von MFD mit erhöhtem LDL-Cholesterin (LDL-C) (polygene Hypercholesterinämie), MFD mit erhöhten Triglyzeriden (Hypertriglyzeridämie und multifaktorielle Chylomikronämie, MCS) und MFD mit kombinierten Hyperlipidämien. Außerdem unterscheidet die aktualisierte S3-Leitlinie zwischen dem seltenen familiären Chylomikronämie-Syndrom (FCS) und der wesentlich häufigeren multifaktoriellen Chylomikronämie (MCS). FCS führt typischerweise im Säuglingsalter zu schweren Hypertriglyzeridämien, während MCS sich meist im Jugend- oder jungen Erwachsenenalter manifestiert, mit einer im Vergleich zu FCS milderen klinischen Ausprägung.

Im Abschnitt „Diagnostik“ gibt es konkretere Empfehlungen zur Bestimmung von Blutlipidprofilen. Bei Verdacht auf Hyperlipidämie soll die Nüchternblutentnahme zweimal im Abstand von etwa 3 - 4 Wochen durchgeführt werden, wobei neben den klassischen Lipidwerten auch Lipoprotein(a) [Lp(a)] bestimmt werden soll. Es wird betont, dass Lp(a)-Werte im Kindesalter steigen, insbesondere im ersten Lebensjahr, weshalb besonders - aber nicht nur - im frühen Kindesalter eine zweimalige Bestimmung dieses Parameters erwogen werden sollte.

Die aktualisierte Leitlinie 2025 beschreibt verschiedene internationale Kriterien zur Diagnose der heterozygoten familiären Hypercholesterinämie (HeFH) im Kindes- und Jugendalter, einschließlich der US Preventive Services Task Force, der Japanischen Gesellschaft für Pädiatrie sowie der Australischen Atherosklerosegesellschaft. Alle basieren auf einer Kombination aus biochemischen Parametern, Familienanamnese und ggf. genetischer Testung. Zugleich wird betont, dass bislang eine einheitliche Anwendung klinischer Kriterien zur Diagnose der heterozygoten FH im Kindes- und Jugendalter fehlt.

Hinsichtlich möglicher Strategien zur frühen Identifikation von FH-Betroffenen unterscheidet die Leitlinie 2025 zwischen Kaskadenscreening, selektivem Screening und populationsweitem

Screening. Während die Leitlinie 2015 ein einmaliges Cholesterinscreening vorzugsweise im Rahmen der U9 als sinnvoll erachtete, stellt die Leitlinie 2025 fest, dass die derzeit verfügbare Evidenz unzureichend ist, um Nutzen und Schaden eines populationsweiten Screenings auf FH bei Kindern und Jugendlichen zu bewerten. Die aktualisierte S3-Leitlinie bewertet die Option eines populationsweiten Screenings nach den Kriterien von Wilson und Jungner, die von der Weltgesundheitsorganisation (WHO) als Referenzkriterien zur Bewertung von Screeningmaßnahmen verwendet wurden. Die S3-Leitlinie spricht sich in einer Konsensusempfehlung dafür aus, dass bei Kindern im Alter von 5–11 Jahren populationsweit ein Screening auf FH angeboten werden sollte. Als Indextest sollte eine Messung von LDL-C vorgenommen werden. Falls die LDL-C-Konzentration über dem gewählten Grenzwert liegt, sollte zur Diagnosesicherung einer FH eine genetische Analyse erfolgen. Die Leitlinie spricht sich dafür aus, die Machbarkeit, Sensitivität und Spezifität, mittelfristige Therapieadhärenz und Therapieeffekte, sowie das Kosten-Nutzen-Verhältnis eines populationsweiten FH-Screenings im Vergleich zu alternativen Strategien zu evaluieren und die wissenschaftliche Grundlage für ein populationsweites FH-Screening bei Kindern und Jugendlichen zu verbessern. Des Weiteren sollte in Studien evaluiert werden, wie Kinder mit deutlich erhöhten LDL-C-Werten, aber ohne genetische Diagnose, behandelt werden sollten.

Hinsichtlich nicht-medikamentösen Maßnahmen wurden Empfehlungen zu Nahrungsergänzungsmitteln zurückhaltender formuliert. Während die S2k-Leitlinie deren Anwendung zur Senkung des LDL-C befürwortete, bewertet die S3-Leitlinie die Evidenz hinsichtlich des regelmäßigen Verzehrs von Produkten mit Pflanzensterinen bei Kindern und Jugendlichen mit FH als unklar. Die S3-Leitlinie spricht sich auch dafür aus, auf eine routinemäßige Supplementierung von Docosahexaensäure (DHA) oder anderen Omega-3-Fettsäuren bei MFD zu verzichten, da die Evidenzqualität zur Wirksamkeit sehr niedrig ist.

Bei Betroffenen mit FH oder MFD soll eine Beratung zu Gesundheitsverhalten und Lebensstil angeboten werden, die eine ausgewogene, gesundheitsförderliche Ernährung, regelmäßige körperliche Aktivität, eine Begrenzung sitzender Tätigkeiten sowie Rauchverzicht adressiert. Die Leitlinie 2025 hat zudem eine quantitative Empfehlung zur körperlichen Aktivität sowie zur Begrenzung sitzender Tätigkeiten (Bildschirmzeit) eingeführt.

Bei der medikamentösen Therapie bleiben Statine die Therapie der ersten Wahl bei HeFH. Die S3-Leitlinie nennt aktualisierte Altersgrenzen für die zugelassene Anwendung (z.B. Rosuvastatin ab 6 Jahren in Deutschland). Die S3-Leitlinie benennt Kontrollen von Creatin-Kinase (CK), Alanin-Aminotransferase (ALT) und Aspartat-Aminotransferase (AST) (ca. sechs Wochen nach Therapiebeginn bzw. nach jeder Dosissteigerung). Eine Monotherapie mit Ezetimib wird als Therapie zweiter Wahl genannt, wenn Statine keine Option sind. Eine Kombinationstherapie mit Ezetimib sollte bei unzureichendem Therapieerfolg unter Statin-Monotherapie erfolgen. Die PCSK9-Hemmer (Evolocumab/Alirocumab) sind als neuere, wirksame Therapieoption für Kinder und Jugendliche mit HeFH genannt, falls der LDL-C-Zielwert mit einer Therapie mit Statinen und/oder Ezetimib nicht erreicht werden kann.

Im Gegensatz zur Leitlinie 2015 wird eine Behandlung mit Gallensäurebindern nicht mehr empfohlen. Die Leitlinie 2025 empfiehlt, auf eine Behandlung mit Gallensäurebindern zu

verzichten. Auch auf eine Behandlung mit Fibraten bei Kindern und Jugendlichen mit FH sollte verzichtet werden.

Zur Behandlung der schweren biallelen Form der familiären Hypercholesterinämie (BiFH) wurde in den Leitlinien 2025 ein detailliertes Eskalationsschema konsentiert. Die Leitlinie 2025 stellt fest, dass für Kinder und Jugendliche mit MFD derzeit keine Evidenz zum Nutzen oder Schaden einer medikamentösen Therapie vorliegt. Eine Konsensempfehlung spricht sich dafür aus, bei MFD mit persistent > 4,1 mmol/L (> 160 mg/dL) erhöhtem LDL-C eine medikamentöse Behandlung mit Statinen oder Ezetimib anzuraten, mit einem Behandlungsziel der Senkung des LDL-C < 3,5 mmol/L (< 135 mg/dL). Wegen der komplexen Abwägung und der altersspezifischen Besonderheiten sollten für die Therapieentscheidung spezialisierte pädiatrische Lipidambulanzen einbezogen werden.

Inhaltsverzeichnis

Herausgebende **3**

Was gibt es Neues? **5**

Inhaltsverzeichnis **8**

Tabellenverzeichnis **11**

Abbildungsverzeichnis **11**

Abkürzungsverzeichnis **12**

I. Geltungsbereich und Zweck **13**

Zielsetzung und Fragestellung 13
Versorgungsbereich 13
Patientenzielgruppe 13
Adressaten 13
Weitere Dokumente zu dieser Leitlinie 13

II. Leitlinien **14**

1. Einleitung **14**

2. Grundlagen **21**

2.1 Grundlagen des Lipoproteinstoffwechsels 21
2.1.1 Lipidmetabolismus 21
2.1.2 Wichtige Lipoproteine 21

2.2 Primär genetische Hyperlipidämien 23
2.2.1 Familiäre Hypercholesterinämie (FH) 23
2.2.2 Familiäres Chylomikronämie-Syndrom (FCS) 24
2.2.3 Familiäre Dysbetalipoproteinämie 24
2.2.4 Sitosterolämie (Phytosterolämie) 24

2.3 Multifaktorielle Dyslipidämien (MFD) 24
2.3.1 MFD mit erhöhtem LDL-Cholesterin 25
2.3.2 MFD mit erhöhten Triglyzeriden 26
2.3.3 MFD mit erhöhten Konzentrationen sowohl von LDL-Cholesterin als auch von Triglyzeriden 26

2.4 Sekundäre Hyperlipidämien 27

3. Diagnostisches Vorgehen **28**

3.1 Generelle Aspekte und Referenzwerte 28

3.2 Kriterien für die Diagnose einer Familiären Hypercholesterinämie (FH) 30
3.3 Diagnostik bei positiver Familienanamnese 31
3.4 Diagnostische Marker 31
3.4.1 Cholesterin 31
3.4.2 Lipoprotein(a) 32
3.4.3 HDL 32
3.4.4 Homozystein 33
3.4.5 Apolipoproteine 33
3.4.6 CRP 33
3.4.7 Molekulargenetische Untersuchung 33
3.4.8 Kardiovaskuläre und bildgebende Diagnostik 35
3.5 Strategien zur frühen Identifikation von FH 35
3.5.1 Kaskadenscreening 35
3.5.2 Selektives Screening 37
3.5.3 Populationsweites Screening 37
4. Nicht-medikamentöse Maßnahmen 40
4.1 Verhaltensintervention 40
4.1.1. Verhaltensintervention für Kinder und Jugendliche mit FH 41
4.1.2. Verhaltensintervention für Kinder und Jugendliche mit MFD 42
4.2 Empfehlungen zu Ernährung und Lebensstil 43
4.2.1 Ernährungsweise 43
4.2.2 Körperliche Aktivität 45
4.2.3 Zigarettenrauchen 47
4.3. Nahrungsergänzungsmittel 47
4.3.1. Pflanzensterine/-stanole 47
4.3.2. Supplemente mit der Omega-3-Fettsäure Docosahexaensäure (DHA) bei FH 48
4.3.3. Omega-3-Fettsäuren bei MFD 49
4.3.4. Supplementierung von mehrfach ungesättigten Fettsäuren (PUFA), Ballaststoffen oder Probiotika bei Hyperlipidämien 49
5. Medikamentöse Maßnahmen 50
5.1. Heterozygote familiäre Hypercholesterinämie (HeFH) 50
5.1.1 Einleitung (Therapieindikation) 50
5.1.2 Statine 52
5.1.3 Ezetimib (Mono- und Kombinationstherapie) 57
5.1.4 PCSK9-Hemmer 58
5.1.5 Gallensäurebinder/Anionenaustauscherharze 60
5.1.6 Fibrate 60
5.1.7 Niacin 61

5.1.8 Neue Moleküle zur Behandlung der HeFH 61
5.2 Bi-allelische Hypercholesterolämie (BiFH) 62
5.3. Multifaktorielle Dyslipidämie (MFD) 64
MFD mit persistierender erhöhter LDL-C mit oder ohne begleitende Hypertriglyzeridämie 65
MFD mit ausgeprägter Hypertriglyzeridämie 65
5.4. Neue Moleküle zur Behandlung der Erhöhung von Lp(a) 66
Abbildung 1: Behandlungsalgorithmus für HeFH mit gesicherter Diagnose 67
Abbildung 2: Behandlungsalgorithmus für multifaktorielle Dyslipidämie (MFD) 68
Abbildung 3: Behandlungsalgorithmus für Bi-allelische Hypercholesterinämie (BiFH) nach Cuchel et al. (64) 69
Anhang 70
Literaturverzeichnis 71

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Alle Empfehlungen auf einen Blick 15

Tabelle 2: Charakteristik wichtiger Plasma-Lipoproteine (modifiziert nach (65, 66)) 21

Tabelle 3: Zusammenfassung wichtiger Lipidstoffwechselstörungen bei Kindern und Jugendlichen - Modifiziert nach (81, 82) 22

Tabelle 4: Unterschiede zwischen Multifaktoriellen Dyslipidämien (MFD) und monogenen Hyperlipidämien hinsichtlich Definition, Prävalenz, Klinik und Lipidprofil 25

Tabelle 5: Sekundäre Dyslipidämien (modifiziert nach (65, 82, 99-103)) 27

Tabelle 6: Referenzwerte für Gesamtcholesterin, LDL-C, HDL-C im Serum und Triglyzeride (mmol/L [Tabelle A] bzw. mg/dL [Tabelle B]) bei 1-17-jährigen Kindern und Jugendlichen in Deutschland (KiGGS-Studie 2003–2006, n = 14 248). Dargestellt sind Median sowie 5., 95., Perzentilwerte (P5, P95) nach Geschlecht und Altersgruppen nach (107) und (108). Umrechnung: Cholesterin in mg/dL * 0,0259 = mmol/L; Triglyzeride in mg/L * 0,01129=mmol/L 29

Tabelle 7: In Deutschland ausgesprochene Konsensusempfehlungen einer Gruppe von Experten zu körperlicher Aktivität und Inaktivität im Kindes- und Jugendalter (nach Tabelle von Graf et al. (177)). 46

Tabelle 8: Übersicht über den Zytochrommetabolismus und mögliche Wechselwirkungen der in der Pädiatrie gebräuchlichen Statine (modifiziert nach DEGAM-Leitlinie Hausärztliche Risikoberatung zur kardiovaskulären Prävention 2024, Version 2.2, (194)). 56

Tabelle 9: Übersicht über die Zulassungsbedingungen wichtiger bei FH im Kindes- und Jugendalter eingesetzter Medikamente 63

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Behandlungsalgorithmus für HeFH mit gesicherter Diagnose 67

Abbildung 2: Behandlungsalgorithmus für multifaktorielle Dyslipidämie (MFD) 68

Abbildung 3: Behandlungsalgorithmus für Bi-allelische Hypercholesterinämie (BiFH) nach Cuchel et al. (64) 69

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Erläuterung
ALT	Alanin-Aminotransferase
AST	Aspartat-Aminotransferase
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften
BCRP	Breast Cancer Resistance Protein
BiFH	Biallelische familiäre Hypercholesterinämie
BMI	Body mass index
CAD	Coronary artery disease
CK	Kreatin-Kinase
CRP	C-reaktives protein
CVD	Cardiovascular disease
DEGAM	Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin
DGKJ	Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin e.V.
DGSP	Deutsche Gesellschaft für Sportmedizin und Prävention
DHA	Docosahexaensäure
EAS	European Atherosclerosis Society
FCS	Familiäres Chylomikronämie-Syndrom
FH	Familiäre Hypercholesterinämie
FCHL	Familiär kombinierte Hyperlipidämie
FMD	Flow-mediated dilatation (FMD) = flußvermittelte Vasodilatation der Arteria brachialis
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GOT	Glutamat-Oxalacetat-Transaminase
GPT	Glutamat-Pyruvat-Transaminase
GRADE	Grading of Recommendations Assessment, Development, and Evaluation
HDL-C	High-Density-Lipoprotein
HeFH	Heterozygote familiäre Hypercholesterinämie
HoFH	Homozygote familiäre Hypercholesterinämie
IMT	Intima-Media-Dicke
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KI	Konfidenzintervall
LDL-C	Low-Density Lipoprotein Cholesterin
Lp(a)	Lipoprotein(a)
MCS	Multifaktorielle Chylomikronämie
MFD	Multifaktorielle Dyslipidämie
NICE	National Institute of Clinical Excellence
Non-HDL-C	Non-High Density Lipoprotein Cholesterin
OATP	Organic Anion Transporting Polypeptide
PCSK9	Proprotein-Konvertase Subtilisin Kexin Typ 9
P-gp	permeability glycoprotein
RCT	Randomized Controlled Trial
SÜ	Systematische Übersichtsarbeit
TC	Total Cholesterin
USPSTF	United States Preventive Services Taskforce

I. Geltungsbereich und Zweck

Zielsetzung und Fragestellung

Hauptziel ist die Aktualisierung und Überarbeitung der 2015 veröffentlichten „S2k-Leitlinien zur Diagnostik und Therapie von Hyperlipidämie bei Kindern und Jugendlichen“ mit Aufwertung auf S3-Leitlinienniveau (evidenz- und konsensbasierte Leitlinie), um evidenzbasierte Empfehlungen zu Diagnostik, Screeningmaßnahmen und Therapie bei Kindern und Jugendlichen mit primär genetischen und sekundären Hyperlipidämien zu erarbeiten, zur Orientierung für Kinderärzte und Kinderärztinnen, Allgemeinärzte und Allgemeinärztinnen und andere Ärzte und Ärztinnen, welche Kinder und Jugendliche mit Hyperlipidämie bzw. Verdacht auf Hyperlipidämie betreuen.

Versorgungsbereich

Diese Leitlinien decken die Bereiche Früherkennung und Prävention, Diagnostik und Therapie ab und können ambulant, stationär sowie teilstationär Anwendung finden. Die Anwendung der Leitlinien ist sowohl für die primärärztliche als auch für die spezialisierte ärztliche Versorgung geeignet.

Patientenzielgruppe

Die Patientenzielgruppe der Leitlinien sind Kinder und Jugendliche mit primär genetischen und sekundären Hyperlipidämien. Die in der Leitlinie angesprochenen Screeningoptionen betreffen asymptomatische Kinder und Jugendliche.

Adressaten

Die Adressaten der Leitlinien sind Kinderärztinnen und Kinderärzte sowie Allgemeinärztinnen und Allgemeinärzte und andere Ärztinnen und Ärzte, welche Kinder und Jugendliche mit Hyperlipidämie bzw. Verdacht auf Hyperlipidämie betreuen und an dieser Leitlinie beteiligt waren.

Weitere Dokumente zu dieser Leitlinie

Die vollständigen Dokumente einer Leitlinie umfassen:

- Leitlinie mit Angaben zu Geltungsbereich, Zweck, Grundlagen, Empfehlungen sowie den Hintergrundtexten zu den Empfehlungen,
- Leitlinienreport mit Angaben zu Interessen und zur Bewertung sowie zum Umgang mit Interessenkonflikten,
- Evidenzreport mit Angaben zur systematischen Literaturrecherche, Literaturauswahl, und Evidenzbewertung (Evidenztabellen).

II. Leitlinien

1. Einleitung

Primär genetische Hyperlipidämien gehören zu den häufigsten angeborenen Stoffwechselstörungen. Die Prävalenz allein der heterozygoten familiären Hypercholesterinämie (FH) wird mit etwa 1:250 bis 1:500 angegeben (2, 3). Sekundäre Hyperlipidämien treten bei einer Vielzahl angeborener und erworbener Erkrankungen im Kindes- und Jugendalter auf. Unbehandelt führen die FH und andere primär genetische und einige sekundäre Hyperlipidämien zu vermeidbarer Morbidität, stark eingeschränkter Lebensqualität und deutlich reduzierter Lebenserwartung der betroffenen Kinder und Jugendlichen (4).

In den vergangenen Jahren haben sich die therapeutischen Optionen bei Dyslipidämien deutlich erweitert. Bei pädiatrischen Patientinnen und Patienten finden sie jedoch bisher nur in geringem Umfang Anwendung. Des Weiteren bestand Bedarf hinsichtlich einer Orientierung zu Strategien einer verbesserten Erkennung vor allem der primär genetischen Dyslipidämien mit Ausprägung bereits im Kindes- und Jugendalter, da eine bestehende Erkrankung bei einem großen Teil betroffener Kinder und Jugendlicher ohne manifeste Beschwerden nicht diagnostiziert und bekannt ist.

Vor diesem Hintergrund ist eine grundlegende Überarbeitung der im Jahre 2015 fertiggestellten S2K-Leitlinie „Diagnostik und Therapie von Hyperlipidämien bei Kindern und Jugendlichen“ (AWMF-Register-Nr. 027-068) mit einer Aufwertung auf ein S3-Niveau notwendig (1).

Tabelle 1: Alle Empfehlungen auf einen Blick

	Empfehlungen	Empfehlungs-grad[1]	Konsens-stärke[2]
Diagnostisches Vorgehen			
1	**Empfehlung 3.4.1:** Bei Verdacht auf eine Hyperlipidämie im Kindes- und Jugendalter sollte zur diagnostischen Einschätzung eine Nüchternblutentnahme mit Bestimmung von Gesamtcholesterin, LDL-C, HDL-C, Triglyzeriden und Lp(a) durchgeführt werden. Erhöhte Werte sollten nach 3-4 Wochen kontrolliert werden.	EK	94%
Strategien zur frühen Identifikation von familiärer Hypercholesterinämie (FH)			
2	**Empfehlung 3.5.1 (Leitlinienadaptation):** Ein Kaskadenscreening mit Lipidbestimmung und DNA-Testung soll durchgeführt werden, um bei biologischen Verwandten ersten und zweiten Grades sowie, wenn möglich, auch dritten Grades von Betroffenen mit genetisch bestätigter FH das Vorliegen einer FH zu identifizieren. **Evidenzqualität**: sehr niedrig - moderat **Evidenzgrundlage:** NICE Leitlinien zur Identifikation und Management von FH 2019 (*5*, *6*) sowie (*7-20*)	A ⇑⇑	100%
3	**Empfehlung 3.5.2:** Für Kinder und Jugendliche sollte das Angebot eines selektiven FH-Screenings (LDL-C-Bestimmung und ggfs. DNA-Testung) gemacht werden, wenn eine positive Familienanamnese für eine frühzeitige koronare Herzerkrankung vor dem Alter von 55 Jahren (Männer) bzw. 60 Jahren (Frauen) vorliegt.	EK	100%
4	**Empfehlung 3.5.3.1 (Evidenzbasiertes Statement):** Die vorliegende direkte Evidenz ist unzureichend, um Nutzen und Schaden eines populationsweiten Screenings bei Kindern und Jugendlichen auf FH zu bewerten. Die Auswirkungen einer populationsweiten Screeningkette bei Kindern auf kardiovaskuläre Ereignisse sind nicht evaluiert worden, da solche erst mit einer Latenz von einigen Jahrzehnten auftreten. Für einzelne Screeningbestandteile liegt jedoch indirekte Evidenz vor. **Evidenzgrundlage:** Keine direkte Evidenz verfügbar (*21-26*)	Evidenzbasiertes Statement	94%
5	**Empfehlung 3.5.3.2:** Kindern im Alter von 5-11 Jahren sollte populationsweit ein Screening auf FH angeboten werden. Als Indextest sollte eine Messung von LDL-C vorgenommen werden. Liegt die LDL-C-Konzentration über dem gewählten Grenzwert, sollte zur Diagnosesicherung einer FH eine genetische Analyse erfolgen. Um die wissenschaftliche Grundlage für ein populationsweites FH-Screening bei Kindern und Jugendlichen zu verbessern, sollten Studien durchgeführt werden, die Machbarkeit, Sensitivität und Spezifität, mittelfristige Therapieadhärenz und Therapieeffekte,	EK EK EK	93% 100% 100%

Empfehlungen		Empfehlungs-grad[1]	Konsens-stärke[2]
	sowie Kosten-Nutzen-Verhältnis eines populationsweiten FH-Screenings im Vergleich zu alternativen Strategien evaluieren. Es sollte in Studien evaluiert werden, wie Kinder mit deutlich erhöhten LDL-C-Werten, aber ohne genetische Diagnose, behandelt werden sollten (im MFD-Kapitel).		
	Sondervotum der DEGAM und des BVKJ 3.5.3.3 *"Ein universelles, populationsweites Screening auf FH sollte Kindern im Alter von 5-11 Jahren nicht angeboten werden."*		
	Sondervotum des DGKJ-Vorstandes 3.5.3.4 *„Ein populationsweites Screening auf FH sollte Kindern im Alter von 5-11 Jahren derzeit nicht angeboten werden."*		
Nicht-medikamentöse Maßnahmen			
6	**Empfehlung 4.1.1:** Kindern und Jugendlichen mit familiärer Hypercholesterinämie (FH) sollte eine Gesundheitsverhaltens- und Lebensstilberatung angeboten werden, die eine ausgewogene, gesundheitsförderliche Ernährung, regelmäßige körperliche Aktivität, eine Begrenzung sitzender Tätigkeiten sowie Nichtrauchen adressiert. **Evidenzqualität**: sehr niedrig **Evidenzgrundlage:** (24, 27)	B ⇑	89%
7	**Empfehlung 4.1.2:** Kindern und Jugendlichen mit multifaktorieller Dyslipidämie (MFD, alle Formen) sollte eine Gesundheitsverhaltens- und Lebensstilberatung angeboten werden, die eine ausgewogene, gesundheitsförderliche Ernährung, regelmäßige körperliche Aktivität, eine Begrenzung sitzender Tätigkeiten sowie Nichtrauchen adressiert. **Evidenzqualität**: Niedrig - moderat **Evidenzgrundlage:** (24, 28-30)	B ⇑	100%
8	**Empfehlung 4.2.1.1:** Bei Hypercholesterinämie sollte die Zufuhr von langkettigen gesättigten Fettsäuren begrenzt (<10% der Energie) und durch ungesättigte Fettsäuren in der Nahrung ersetzt werden.	EK	94%
9	**Empfehlung 4.2.1.2:** Bei Hypertriglyzeridämie (nach Ausschluss eines familiären Chylomikronämie Syndroms) sollte die Zufuhr von Mono- und Disacchariden und raffinierter Stärke begrenzt werden.	EK	100%
10	**Empfehlung 4.2.2.1:** Kinder und Jugendliche mit einer familiären Hypercholesterinämie (FH) bzw. einer multifaktoriellen Dyslipidämie (MFD, alle Formen) sollten entsprechend der generellen Bewegungsempfehlungen täglich 60 bis 90 Minuten bei moderater Intensität körperlich aktiv sein und mindestens 3-mal wöchentlich muskel- bzw. knochenstärkende Aktivitäten durchführen.	EK	100%

Empfehlungen		Empfehlungs-grad[1]	Konsens-stärke[2]
11	**Empfehlung 4.2.2.2:** Bei Kindern und Jugendlichen mit familiärer Hypercholesterinämie (FH) oder multifaktorieller Dyslipidämie (MFD, alle Formen) sollte entsprechend allgemeiner Empfehlungen die tägliche Sitzzeit, insbesondere die Nutzung audiovisueller Medien in der Freizeit, begrenzt werden.	EK	94%
12	**Empfehlung 4.3.1:** Die Evidenz für oder gegen den regelmäßigen Verzehr von Produkten mit Pflanzensterinen bei Kindern und Jugendlichen mit familiärer Hypercholesterinämie (FH) ist widersprüchlich, und die Einnahme sollte nicht empfohlen werden. **Evidenzqualität**: sehr niedrig **Evidenzgrundlage:** (*24*, *31-33*)	B ⇑	89%
13	**Empfehlung 4.3.2:** Bei Kindern und Jugendlichen mit familiärer Hypercholesterinämie (FH) sollte eine Einnahme von Supplementen mit der langkettigen Omega-3 Fettsäure Docosahexaensäure (DHA) nicht empfohlen werden. **Evidenzqualität**: sehr niedrig **Evidenzgrundlage:** (*24*, *34*)	B ⇑	100%
14	**Empfehlung 4.3.3:** Bei Kindern und Jugendlichen mit multifaktorieller Dyslipidämie (MFD, alle Formen) sollte eine Einnahme von Supplementen mit Omega-3-Fettsäuren nicht empfohlen werden. **Evidenzqualität**: sehr niedrig **Evidenzgrundlage:** (*24*, *35*, *36*)	B ⇑	100%
15	**Empfehlung 4.3.4:** Kindern und Jugendlichen mit familiärer Hypercholesterinämie (FH) oder multifaktorieller Dyslipidämie (MFD, alle Formen) sollte eine regelmäßige Einnahme von Nahrungsergänzungsmitteln mit mehrfach ungesättigten Fettsäuren (PUFA), Ballaststoffen oder Probiotika nicht empfohlen werden. **Evidenzqualität**: sehr niedrig **Evidenzgrundlage:** (*24*, *37-43*)	B ⇑	100%
Medikamentöse Maßnahmen			
16	**Empfehlung 5.1.1.1:** Für Kinder mit einer HeFH im Alter von 6-10 Jahren oder älter sollte nach Ausschöpfung der Maßnahmen für einen gesunden Lebensstil empfohlen werden, mit einer medikamentösen Lipidsenkung zu beginnen. **Evidenzqualität**: sehr niedrig **Evidenzgrundlage:** (*44*, *45*)	B ⇑	100%
17	**Empfehlung 5.1.1.2:**	EK	100%

	Empfehlungen	Empfehlungs-grad[1]	Konsens-stärke[2]
	Wenn der LDL-C-Ausgangswert sehr hoch ist oder andere Risikofaktoren wie z.B. eine familiäre Belastung mit vorzeitigen kardiovaskulären Ereignissen und/oder ein erhöhtes Lp(a) vorliegen, kann ein früherer Therapiebeginn (als 6-10 Jahre) und/oder ein tieferer Zielwert erwogen werden. Diese Patienten sollten in einer spezialisierten pädiatrischen Lipidambulanz vorgestellt werden. Es sollte ein LDL-C-Zielwert <3,5 mmol/L (<135 mg/dL) angestrebt werden.	EK	89%
18	**Empfehlung 5.1.2.1:** Bei Kindern und Jugendlichen mit HeFH und Indikation zur medikamentösen Therapie sollen Statine als Therapie der ersten Wahl verwendet werden. **Evidenzqualität**: niedrig - moderat **Evidenzgrundlage:** (*46-55*)	A ⇑⇑	100%
19	**Empfehlung 5.1.2.2:** Da Statine über Zytochrome metabolisiert werden, sollte eine mögliche Interaktion mit anderen verordneten Medikamenten bzw. Nahrungsmitteln überprüft werden. Zur Detektion möglicher Nebenwirkungen sollte eine Kontrolle von CK, AST und ALT ca. 6 Wochen nach Therapiebeginn bzw. nach jeder Dosissteigerung und/oder bei klinischen Anzeichen von Nebenwirkungen durchgeführt werden. Bei Verdacht auf Nebenwirkungen, einem Anstieg der Transaminasen auf >3x oberer Normwert und/oder der CK auf >10x oberer Normwert sollte die Statindosis reduziert oder die Behandlung abgesetzt und ggf. die Substanz gewechselt werden. Aufgrund von Hinweisen auf eine mögliche Feto-/Embryotoxizität sollte unter Statintherapie bei sexuell aktiven Mädchen eine konsequente Antikonzeption erfolgen. Bei bereits eingetretener Schwangerschaft sollte die weitere Therapiestrategie mit einer spezialisierten pädiatrischen Lipidambulanz diskutiert werden.	EK EK EK	100% 100% 90%
20	**Empfehlung 5.1.3.1:** Bei Kindern und Jugendlichen mit HeFH und Indikation zur medikamentösen Therapie sollte, wenn Statine keine Therapieoption sind, eine Monotherapie mit Ezetimib als Therapie der zweiten Wahl durchgeführt werden. **Evidenzqualität**: niedrig - moderat **Evidenzgrundlage:** (*24*, *56*) (*https://www.g-ba.de/downloads/83-691-1010/AM-RL-III-Verordnungseinschraenkungen_2025-05-09.pdf*)	B ⇑	100%
21	**Empfehlung 5.1.3.2:** Bei Kindern und Jugendlichen mit HeFH und Indikation zur medikamentösen Therapie sollte bei unzureichendem Therapieerfolg	B ⇑	90%

	Empfehlungen	Empfehlungs-grad[1]	Konsens-stärke[2]
	unter Monotherapie mit Statinen eine Kombinationstherapie mit Ezetimib erfolgen. **Evidenzqualität**: sehr niedrig - niedrig **Evidenzgrundlage:** (24, 57)		
22	**Empfehlung 5.1.4:** Bei Kindern und Jugendlichen mit HeFH und Indikation zur medikamentösen Therapie sollte eine Behandlung mit PCSK9-Hemmern durchgeführt werden, wenn andere Therapieoptionen keine ausreichende Wirksamkeit gezeigt haben oder nicht vertragen wurden. Die Indikationsstellung für eine Behandlung mit PCSK9-Hemmern sollte durch eine spezialisierte pädiatrische Lipidambulanz erfolgen. Eine Therapiekontrolle sollte nach ca. 3 Monaten durchgeführt werden. **Evidenzqualität**: niedrig - moderat **Evidenzgrundlage:** (24, 58, 59) (https://www.g-ba.de/downloads/83-691-1010/AM-RL-III-Verordnungseinschraenkungen_2025-05-09.pdf)	B ⇑	100%
23	**Empfehlung 5.1.5:** Bei Kindern und Jugendlichen mit HeFH sollte auf eine Behandlung mit Gallensäurebindern verzichtet werden. **Evidenzqualität**: niedrig **Evidenzgrundlage:** (24, 60-62)	B ⇑	100%
24	**Empfehlung 5.1.6:** Bei Kindern und Jugendlichen mit HeFH sollte auf eine Behandlung mit Fibraten verzichtet werden. **Evidenzqualität**: sehr niedrig **Evidenzgrundlage:** (24, 63)	B ⇑	88%
25	**Empfehlung 5.1.7:** Bei Kindern und Jugendlichen mit HeFH soll auf eine Behandlung mit Niacin verzichtet werden.	EK	100%
26	**Empfehlung 5.2:** Bei Kindern und Jugendlichen mit BiFH oder LDL-C min. 2x > 10,3 mmol/L (400 mg/dL) soll zusätzlich zu den Maßnahmen für einen gesunden Lebensstil umgehend eine Behandlung eingeleitet werden. Diese Behandlung sollte nach folgendem Eskalationsschema bis zum Erreichen des Zielwertes LDL-C < 3,0 mmol/L (< 115 mg/dL) durchgeführt werden (siehe Flussdiagramm): 1. Kombinationstherapie: hochwirksames Statin + Ezetimib 2. PCSK9-Hemmer: Therapieversuch von 8 Wochen, weiterführen bei LDL-C Reduktion > 15%, sonst absetzen 3. ANGPTL3-Inhibitoren 4. Lipoproteinapherese Patienten mit einer BiFH sollten in einem spezialisierten pädiatrischen Lipidzentrum betreut werden.	EK	100%

Empfehlungen		Empfehlungs-grad[1]	Konsens-stärke[2]
	Begründete Literatur: (64)		
27	**Empfehlung 5.3:** Bei Kindern und Jugendlichen mit MFD kann nach Ausschöpfung der Maßnahmen für einen gesunden Lebensstil und Behandlung von sekundären Lipidstörungen bei persistierender Erhöhung von LDL-C > 4,1 mmol/L (> 160 mg/dL) mit oder ohne begleitender Hypertriglyzeridämie eine medikamentöse Behandlung mit Statinen und/oder Ezetimib analog zu den Empfehlungen zur Behandlung der HeFH (siehe oben) erwogen werden.	EK	88%
	Zielwert ist ein LDL-C < 3,5 mmol/L (< 135 mg/dL). Bei ausgeprägter Hypertriglyzeridämie (z.B. > 6,78 mmol/L [600 mg/dL]) kann eine Behandlung mit Fibraten erwogen werden.	EK	100%

1) Empfehlungsgrad: Empfehlungsgrad A = starke Empfehlung, Empfehlungsgrad B = Empfehlung, Empfehlungsgrad 0 = offene Empfehlung.

Nach dem AWMF-Regelwerk (1) diente die Empfehlungsgraduierung der Darlegung der Einschätzung der Leitliniengruppe, inwieweit die erwünschten Konsequenzen einer Empfehlung gegenüber möglichen negativen Konsequenzen überwiegen. Die Graduierung der Empfehlungen basiert auf der Vertrauenswürdigkeit der identifizierten Evidenz (Evidenzqualität), die im Rahmen einer systematischen Evidenzsuche und -bewertung ermittelt wurde, sowie auf einer strukturierten Nutzen-Schaden-Abwägung. Darüber hinaus wurden ethische, soziale, rechtliche und wirtschaftliche Aspekte, die Werte und Präferenzen der betroffenen Patientinnen und Patienten sowie die Einschätzung der Leitliniengruppe zur Anwendbarkeit und Umsetzbarkeit der Empfehlungen berücksichtigt (1).
Falls keine ausreichende wissenschaftliche Evidenz vorliegt oder eine methodische Unsicherheit besteht, können Empfehlungen auf Expertenkonsens formuliert werden, welche auf der klinischen Erfahrung und dem fachlichen Urteil der beteiligten Expertinnen und Experten basieren. In diesem Fall wird die Empfehlung als „Expertenkonsens“ bezeichnet. Da wissenschaftliche Evidenz durch systematische Evidenzsuche und -bewertung nicht verfügbar ist, werden Expertinnen und Experten eigene, aktuelle unterstützende Argumente bzw. Evidenz einbringen und die EK-Empfehlungen im Hintergrundtext begründen.

2) Konsensstärke: starker Konsens mit >95% der Stimmberechtigten, Konsens mit >75-95% der Stimmberechtigten

Die Abstimmungen sowohl durch Online-Vorabstimmung als auch in den Online-Konsensuskonferenzen erfolgten anonym. Die Ergebnisse der Abstimmung wurden in der Konsensuskonferenz bekannt gegeben. Die Zustimmungen der Delegierten ohne Interessenkonflikte wurden zur Bestimmung der Konsensstärke herangezogen. Zusätzlich wurden die Zustimmungen der Delegierten mit und ohne Interessenkonflikte dokumentiert. Enthaltungen wurden bei der Berechnung der Konsensstärke nicht berücksichtigt.

2. Grundlagen

2.1 Grundlagen des Lipoproteinstoffwechsels

2.1.1 Lipidmetabolismus

Lipoproteine unterschiedlicher Dichteklassen transportieren wasserunlösliche Lipide im Plasma (**Tabelle 2**). An der Oberfläche lokalisierte Apoproteine tragen gemeinsam mit polaren Lipiden zur Hydrophilität bei und unterstützen die rezeptorvermittelte Gewebeaufnahme.

Eine ausführliche Beschreibung des ***Lipidmetabolismus*** findet sich in der Langfassung der Leitlinie (*https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/027-068*).

2.1.2 Wichtige Lipoproteine

Tabelle 2: Charakteristik wichtiger Plasma-Lipoproteine (modifiziert nach (65, 66))

	Elektrophorese-fraktion	Lipid-anteil	Hauptlipid-komponente	Wichtigste Apoproteine	Bildungs-ort	Funktion
Chylomikronen	Start	98%	Triglyzeride	Apo A-I, A-II, A-IV, Apo B-48, Apo C, Apo E	Darm	Transport exogener Triglyzeride vom Darm ins Blut
Chylomikronen-Remnants			Triglyzeride, Cholesterin	Apo B-48, Apo E		Transport von Cholesterin
VLDL Very Low Density Lipoproteine	Pre-β	90%	Triglyzeride	Apo B-100, Apo C, Apo E	Leber/ Darm	Transport endogener Triglyzeride von der Leber zu extra-hepatischen Geweben
VLDL-Remnants (IDL)			Triglyzeride, Cholesterin	Apo B-100, Apo C, Apo E		Transport von Cholesterin
LDL Low Density Lipoproteine	B	75%	Cholesterin	Apo B-100	Blut/VLDL -Abbau	Cholesterin-transport zu extra-hepatischen Geweben
HDL High Density Lipoproteine	A	50%	Cholesterin, Phospholipide	Apo AI, AII, Apo C ApoE	Leber, Darm*	Cholesterinrück-transport aus Geweben zur Leber
Lp(a) Lipoprotein(a)			Cholesterin	APO B-100, Apo(a)	Leber	pro-inflammatorisch, Fibrinolyse-hemmend

**) in Form von Präkursoren*

2.1.2.1 LDL-Cholesterin

Hohe Plasmakonzentrationen an LDL-C sind mit gehäuftem Auftreten atherosklerotischer Gefäßschäden und frühzeitiger koronarer Herzkrankheit assoziiert (67). Mehrere MR-Studien

zeigten eine positive Assoziation zwischen genetischen Varianten, die erhöhte Konzentrationen des LDL-C bedingen, und dem Auftreten atherosklerotischer kardiovaskulärer Erkrankungen (ASCVD) und koronarer Herzkrankheit (68-70). Die Ergebnisse zeigen einen nicht-linearen Zusammenhang zwischen LDL-C Konzentration und dem ASCVD-Risiko, mit einer deutlich stärkeren Risikosteigerung bei sehr hohen LDL-C-Konzentrationen.

2.1.2.2 HDL-Cholesterin

Leber und Darm synthetisieren cholesterinarmes HDL („nascent HDL“), welches Cholesterin aus den Geweben (und aus VLDL und LDL) aufnimmt und der Leber zuführt. Neue Studien berichten eine U-förmige Assoziation zwischen HDL-C-Werten und kardiovaskulärem Risiko: Sowohl niedrige (<1,03 mmol/L [<40 mg/dL]) als auch hohe (>2,07 mmol/L [>80 mg/dL]) HDL-C-Werte wurden mit einer erhöhten Sterblichkeit assoziiert: extrem hohe HDL-C-Spiegel wurden mit erhöhtem Risiko für Gesamt- und kardiovaskuläre Mortalität assoziiert, insbesondere bei Männern und Personen mit Hypertonie (71-77).

Eine ausführliche Darstellung zu ***HDL-Cholesterin*** findet sich in der Langfassung der Leitlinie (*https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/027-068*).

2.1.2.3 Non-HDL-Cholesterin

Non-HDL-C (Gesamtcholesterin minus HDL-C) umfasst auch VLDL-Remnants. Non-HDL-C zeigte in einigen Studien eine bessere Prädiktion des kardiovaskulären Risikos als LDL-C, insbesondere bei Personen mit normalen LDL-C, aber erhöhtem Non-HDL-C (78).

Eine ausführliche Darstellung zu ***Non-HDL-Cholesterin*** findet sich in der Langfassung der Leitlinie (*https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/027-068*).

2.1.2.4 Lipoprotein(a)

Lipoprotein(a) (Lp(a)) ist ein dem LDL-Partikel ähnliches Partikel, das ebenso als Grundstruktur ein Apolipoprotein B 100 trägt sowie zusätzlich eine schwanzähnliche Struktur, das Apolipoprotein a (Apo a) enthält (79). Mit einer Lp(a)-Erhöhung assoziiert ist ein erhöhtes Risiko für koronare Herzkrankheit, periphere arterielle Verschlusskrankheit, ischämische Schlaganfälle sowie Aortenklappenstenosen (79). Bei Kindern ist eine Lp(a)-Erhöhung häufig klinisch unauffällig, mit der Ausnahme eines erhöhten Risikos für einen ischämischen Schlaganfall (80).

Eine ausführliche Darstellung zu ***Lipoprotein(a)*** findet sich in der Langfassung der Leitlinie (*https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/027-068*).

Tabelle 3: Zusammenfassung wichtiger Lipidstoffwechselstörungen bei Kindern und Jugendlichen - Modifiziert nach (81, 82)

Primäre Stoffwechselstörungen	Genetische Defekte	Lipid-, Lipoprotein-Abnormalität
Monogene Hyperlipidämien		
Familiäres Chylomikronämie-Syndrom (FCS)	↓ LPL oder	↑Triglyzeride, ↑ Chylomikronen,

Primäre Stoffwechselstörungen	Genetische Defekte	Lipid-, Lipoprotein-Abnormalität
	ApoC-II, APOA5, LFM1, GPIHBP1	↓HDL-C
Familiäre Hypercholesterinämie (FH)		
biallelische Form (früher homozygot)	↓↓ LDLR, APOB, ↑PCSK9↓LDLRAP1	↑↑ LDL-C
heterozygote Form[a]	↓ LDLR, APOB, ↑PCSK9,	↑ LDL-C
Familiäre Dysbetalipoproteinämie, (TC: 6,5-13 mmol/L [250–500 mg/dL]; TG: 2,8-6,8 mmol/L [250–600 mg/dL])	Defekt der Apo-E Synthese	↑ IDL, ↑ LDL-C, ↑ Triglyzeride, ↓ HDL-C, ↑ Chylomikronen-Remnants
Multifaktorielle Dyslipidämie (MFD)		
MFD mit erhöhtem LDL-C	polygen	↑ LDL-C
MFD mit erhöhten TG	polygen	↑ VLDL, ↑Triglyzeride, ↑Chylomikronen ↓ HDL-C
MFD mit kombinierter Hyperlipidämie	polygen	↑ LDL-C, ↑ VLDL-C, ↑ Triglyzeride ↓ HDL-C

2.2 Primär genetische Hyperlipidämien

2.2.1 Familiäre Hypercholesterinämie (FH)

Die familiäre Hypercholesterinämie (FH) ist eine in der Regel autosomal-dominant vererbte Krankheit, die zu einer eingeschränkten zellulären, vor allem hepatischen Aufnahme von LDL-C führt. Sie ist bedingt durch Mutationen im Gen des LDL-Rezeptors (*LDLR*, häufig loss-of-function-Mutationen), von Apolipoprotein B (*APOB*, eingeschränkte Rezeptoraffinität) oder Proproteinkonvertase Subtilisin/Kexin Typ 9 (*PCSK9*, Gain-of-function-Mutationen). Bei 80-90% der Betroffenen liegen offenbar pathogene Varianten im *LDLR*-Gen vor, in ca. 5% ist das *APOB*-Gen und in ca. 1-2% das *PCSK9*-Gen betroffen (2).

Die heterozygote Form der FH (HeFH) ist eine der häufigsten kongenitalen Stoffwechselstörungen, mit einer Prävalenz von ungefähr 1:250 bis 1:500 (2, 3). Bereits in der frühen Kindheit kommt es zu einer starken Erhöhung des Cholesterins und des LDL-C (LDL-C typischerweise > 5 mmol/L [> 190 mg/dL]) (83). Unbehandelt führt diese Stoffwechselstörung abhängig von der Höhe des LDL-C zu vorzeitiger Entwicklung von Atherosklerose und einem stark erhöhten Risiko für das Auftreten atherosklerotischer Herz-Kreislauferkrankungen (2, 83).

Die seltene biallelische (homozygote oder compound-heterozygote bzw. doppelt heterozygote) Form der FH (biFH, globale Prävalenz etwa 1:160.000 bis 1:300.000) (64) ist charakterisiert durch massiv erhöhtes LDL-C (typischerweise >10 mmol/L [>400 mg/dL]). Es liegen biallelische monogene pathogene Varianten in homozygoter bzw. compound-

heterozygoter Form (im *LDLR*-, *APOB*- oder *PCSK9*-Gen) oder heterozygote Varianten in ≥ 2 Genen vor. Andere genetische Varianten, wie z.B. biallelische pathogene Varianten im *LDLRAP1*-Gen (LDL-R assoziiertes Protein) sind sehr selten (64).

Eine ausführliche Darstellung zu ***biFH*** findet sich in der Langfassung der Leitlinie (*https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/027-068*).

2.2.2 Familiäres Chylomikronämie-Syndrom (FCS)

Das Chylomikronämie-Syndrom ist durch schwere Hypertriglyzeridämie (Triglyzeride nüchtern > 10 mmol/L (> 885 mg/dL) und den Nachweis von Chylomikronen im Nüchternplasma (nach 12-bis 14-stündiger Nahrungskarenz) charakterisiert. Das FCS ist eine seltene monogene Krankheit (Prävalenz etwa 1-2:1.000.000) mit in der Regel autosomal-rezessivem Erbgang, die zu einer gestörten Synthese oder Funktionsfähigkeit der Lipoproteinlipase (LPL) führt, weshalb Chylomikronen nicht effektiv abgebaut werden können.

Eine ausführliche Darstellung zum ***Familiären Chylomikronämie-Syndrom (FCS)*** findet sich in der Langfassung der Leitlinie (*https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/027-068*).

2.2.3 Familiäre Dysbetalipoproteinämie

Diese autosomal-rezessiv vererbte Krankheit beruht überwiegend auf einer in der Population vergleichsweise häufigen pathogenen Variante im *APOE*-Gen, dem sogenannten ApoE2-Allel (ApoE2/2 Homozygotie) (Prävalenz 1:2.000).

Eine ausführliche Darstellung zur ***Familiären Dysbetalipoproteinämie*** findet sich in der Langfassung der Leitlinie (*https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/027-068*).

2.2.4 Sitosterolämie (Phytosterolämie)

Bei dieser sehr seltenen, autosomal-rezessiv vererbten Krankheit werden pflanzliche Sterole (Sitosterol, Campesterol, u.a.) vermehrt im Darm aufgenommen und in geringerem Maße über die Galle ausgeschieden (Prävalenz 1:1.000.000). Zugrunde liegen Mutationen in den beiden ATP-binding cassette (ABC) Transportern (obligates Heterodimer aus ABCG5 oder ABCG8), deren Expression nahezu ausschließlich in der Leber (Hepatozyten) und im Dünndarm (apikale Membran der Darmschleimhautzellen) erfolgt (84). Es kommt zu einer Akkumulation von pflanzlichen Sterolen in Plasma und Gewebe.

Eine ausführliche Darstellung zur ***Sitosterolämie (Phytosterolämie)*** findet sich in der Langfassung der Leitlinie (*https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/027-068*).

2.3 Multifaktorielle Dyslipidämien (MFD)

Multifaktorielle Dyslipidämie ist ein Überbegriff für Fettstoffwechselstörungen, die nicht auf monogene Ursachen zurückzuführen sind, wie z. B. die FH (24, 85-87). Sie sind stattdessen durch ein komplexes Zusammenspiel von genetischen Faktoren, Lebensstil- sowie Umweltfaktoren und metabolischen Veränderungen wie Insulinresistenz bedingt (22, 88, 89). Unter klinischen Gesichtspunkten lassen sich multifaktorielle Dyslipidämien in drei

Hauptformen kategorisieren, die auch in der Literatur mit spezifischeren Bezeichnungen beschrieben sind und entsprechend nachfolgend im Text verwendet werden:

- MFD mit erhöhtem LDL-C = polygene Hypercholesterinämie = multifaktorielle isolierte Hypercholesterinämie
- MFD mit erhöhten Triglyzeriden = Hypertriglyzeridämie und multifaktorielle Chylomikronämie
- MFD mit erhöhten Konzentrationen sowohl von LDL-C als auch von Triglyzeriden = gemischte Hyperlipidämie = multifaktoriell kombinierte Hyperlipidämie

Tabelle 4: Unterschiede zwischen Multifaktoriellen Dyslipidämien (MFD) und monogenen Hyperlipidämien hinsichtlich Definition, Prävalenz, Klinik und Lipidprofil

	Multifaktorielle Dyslipidämien	**Monogene Hyperlipidämien**
Definition	Kombination genetischer- und Umweltfaktoren *(88)*	Pathogene Varianten bei FH vorwiegend im *LDLR*, *APOB, LDLRAP1* oder *PCSK9* Gen (83), bei FCS im *LPL, APOC2, APOA5, LFM1* und *GPIHBP1* Gen
Prävalenz	Isolierte Hypercholesterinämie: 4.8%- 12.3% (Lozano et al. 2016) Familiär kombinierte Hyperlipidämie: 1:100- 1:200 (90). MCS: 1:600 (91)	Weniger häufig heterozygote FH (1:250 - 1:500) (3), selten homozygote FH (1:160.000-1:300000), sehr selten FCS (1:1.000.000)
Klinik und Lipidprofil	Lipidprofil (Cholesterin, LDL-C, Apolipoprotein B, Triglyzeride, VLDL-C, IDL-C) (22, 88) und Familienanamnese	Familien- und Eigenanamnese, Phänotyp, klinische Befunde, Lipidprofil (Gesamt-Cholesterin, LDL-C (92), Apolipoprotein B bei FH, Triglyzeride, VLDL-C, IDL-C und Chylomikronen bei FCS, Phytosterole bei Sitosterolämie) und ggf. genetische Testung (83)
Kardiovaskuläres Risiko	Mäßig bis stark erhöht abhängig von Blutfettkonzentrationen, erhöht sich durch weitere Risikofaktoren	Stark erhöht bei heterozygoter FH, massiv erhöht bei biallelischer FH, stark erhöht bei Sitosterolämie, unklar bei FCS

2.3.1 MFD mit erhöhtem LDL-Cholesterin

Das Vorliegen einer MFD mit isolierter Hypercholesterinämie wird angenommen, wenn bei Kindern LDL-C-Werte ≥ 95. Perzentile (s. Tabelle 5 des Kapitels Diagnostisches Vorgehen) oder non-HDL-C-Werte ≥ 4,1 mmol/L (≥ 160 mg/dL) gemessen werden, ohne dass Kriterien für eine primäre (monogene) oder sekundäre Hypercholesterinämie erfüllt sind (87). Charakteristisch für diesen Phänotyp sind genetische Faktoren, wie eine höhere Anzahl von Einzelnukleotidpolymorphismen (SNPs), die den LDL-C-Spiegel erhöhen. Diese genetische

Prädisposition kann durch Lebensstilfaktoren wie Übergewicht, Bewegungsmangel oder unausgewogene Ernährung (87) potenziert werden.

Bei der polygenen Hypercholesterinämie ist die Hypercholesterinämie in der Regel moderater ausgeprägt als bei der monogenen FH, typischerweise mit LDL-C-Werten im Bereich von 3,4-4,9 mmol/L (130-194 mg/dL) (88). In seltenen Fällen kann die kumulative Wirkung polygener LDL-C-erhöhender Varianten sowie nicht-genetischer Faktoren jedoch dazu führen, dass LDL-C-Konzentrationen das für monogene FH typische Niveau erreichen (93).

2.3.2 MFD mit erhöhten Triglyzeriden

In Beobachtungsstudien bei Erwachsenen sind erhöhte Triglyzeridkonzentrationen mit einem erhöhten Risiko für eine koronare Herzkrankheit assoziiert (94, 95). Auch eine chronische Hypertriglyzeridämie im Kindesalter wird mit kardiovaskulären Erkrankungen (CVD) im jungen Erwachsenenalter in Zusammenhang gebracht (96). Es ist unklar, ob erhöhte Triglyzeride per se atherogen sind, oder vielmehr aufgrund ihrer Assoziation mit atherogenen Restpartikeln und Apo CIII sowie weiteren Risikofaktoren wie Übergewicht, Adipositas, Insulinresistenz und diabetischer Stoffwechsellage einen wichtigen Biomarker für das CVD-Risiko darstellen (95). Einige familiäre Störungen des Triglyzeridstoffwechsels mit Nüchterntriglyzeridspiegeln > 10-11,3 mmol/L (> 885-1000 mg/dL) sind mit einem erhöhten Risiko für Pankreatitis verbunden (95). Seltene Mutationen im Gen, das für Apolipoprotein C3 (*APOC3*) kodiert, und die mit niedrigeren Triglyzeridwerten im Plasma verbunden sind, waren mit einem verminderten Risiko assoziiert, an einer koronaren Herzkrankheit zu erkranken (97).

In der klinischen Praxis gilt eine Hypertriglyzeridämie als leicht bis moderat, wenn die Triglyzeridkonzentration < 11,3 mmol/L (< 1000 mg/dL) liegt. Erreichen die Nüchtern-Triglerzidwerte jedoch ≥ 11,3 mmol/L (≥ 1000 mg/dL), spricht man von einer schweren Hypertriglyzeridämie, die auf ein familiäres FCS oder MCS hinweisen kann (98).

Eine ausführliche Darstellung zur ***MFD mit erhöhten Triglyzeriden*** findet sich in der Langfassung der Leitlinie (*https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/027-068*).

2.3.3 MFD mit erhöhten Konzentrationen sowohl von LDL-Cholesterin als auch von Triglyzeriden

Bei der kombinierten Hyperlipidämie ist das kardiovaskuläre Risiko abhängig von LDL-C Konzentrationen erhöht, je nach Lipidprofil auch das Pankreatitisrisiko. Die familiäre kombinierte Hyperlipidämie (FHCL) ist durch erhöhte VLDL- und LDL- sowie erniedrigte HDL-Werte mit gesteigerten Serumcholesterin- und Triglyzeridkonzentrationen charakterisiert, die sich im jugendlichen oder frühen Erwachsenenalter manifestieren (Prävalenz 1:100-1:200) (89, 90). Die multifaktorielle Störung mit Dyslipoproteinämie sowie häufig zusätzlich bestehenden risikoerhöhenden Komorbiditäten (Adipositas, Insulinresistenz, Diabetes, Hypertonie, metabolisches Syndrom) ist mit einem erhöhten Risiko für frühzeitige kardiovaskuläre Erkrankungen und Atherosklerose assoziiert, wobei das individuelle Risiko mit dem Ausmaß der LDL-Hypercholesterinämie sowie Hypertriglyzeridämie korreliert (89).

2.4 Sekundäre Hyperlipidämien

Sekundäre Hyperlipidämien kommen bei Kindern relativ häufig vor (**Tabelle 4**).

Eine ausführliche Darstellung zu ***Sekundären Hyperlipidämien*** findet sich in der Langfassung der Leitlinie (*https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/027-068*).

Tabelle 5: Sekundäre Dyslipidämien (modifiziert nach (*65*, *82*, *99-103*))

		TG-Spiegel	Chol- Spiegel	HDL-Spiegel	LDL-Spiegel
Metabolisch	Glycogenose Typ I	TG↑↑		HDL↓	
	Glycogenose Typ III und IV	TG↑	TChol↑	HDL↓	LDL↑
	Akute intermittierende Porphyrie	TG↑	TChol↑	HDL↓	LDL↑
	CDG IIo (*CCDC115*-Gen)		TChol↑		LDL↑
	COG4-CDG		TChol↑		LDL↑
	GALNT2-CDG			HDL↓	
	Citrin Defizienz (FTTDCD-Form)	TG↑	TChol↑	HDL↓	LDL↑
	Smith-Lemli-Opitz Syndrom		TChol↓		LDL↓
	Lysosomale saure Lipase-Defizienz (Wolman-Krankheit)	TG↑	TChol↑	HDL↓	LDL↑
	Metabolisches Syndrom	TG↑		HDL↓	LDL↑↓
Endokrinologisch	Hypothyreose	TG↑	TChol↑	HDL↓	LDL↑
	Hyperthyreose		TChol↓		LDL↓
	Hypophyseninsuffizienz	TG↑	TChol↑	HDL↓	LDL↑
	Typ 1-Diabetes mellitus	TG↑	TChol↑	HDL ↓	LDL↑
	Typ 2-Diabetes mellitus	TG↑-↑↑		HDL↓	LDL↑-↑↑/↓
	Cushing Syndrom	TG↑	TChol↑	HDL↓	LDL↑-↑↑
	PCO-Syndrom		TChol↑	HDL↓	LDL↑
Nephrologisch	Chronische Nierenerkrankung	TG↑-↑↑	TChol↑	HDL↓	LDL↑
	Nephrotisches Syndrom	TG↑-↑↑	TChol↑	HDL↓	LDL↑-↑↑
Hepatologisch / Gastroenterologisch	Hepatitis	TG↑	TChol↑	HDL↓	LDL↑
	Obstruktive Lebererkrankung/Cholestase	TG↑	TChol↑	HDL↓	LDL↑
	Hepatom		TChol↑		LDL↑
	Alagille-Syndrom	TG↑	TChol↑	HDL↓	LDL↑
	Malresorption		TChol↓		LDL↓
	Pankreatitis	TG↑-↑↑		HDL↓	
Rheumatologisch / Immunologisch / Infektiologisch	Systemischer Lupus erythematodes	TG↑↑		HDL↓	
	Rheumatoide Arthritis	TG↑		HDL↓	LDL↑
	Monoklonale Gammopathie/ Plasmozytom	TG↑	TChol↓	HDL↓	LDL↑ oder normal
	Lymphom	TG↑	TChol↑	HDL↓	LDL↑
	HIV	TG↑	TChol↓	HDL↓	LDL↑
	Sepsis	TG↑		HDL↓	
Sonstiges	Schwangerschaft	TG↑	TChol↑	HDL↓	LDL↑
	Adipositas	TG↑-↑↑		HDL↓	LDL↑-↑↑
	Anorexia nervosa	TG↑	TChol↑	HDL↓	LDL↑↑
	Unterernährung – Malnutrition			HDL↓	

		TG-Spiegel	Chol- Spiegel	HDL-Spiegel	LDL-Spiegel
	Mangel an körperlicher Aktivität			HDL↓	
	Idiopathische Hyperkalzämie	TG↑	TChol↑	HDL↓	LDL↑
Exogen	Alkoholabusus	TG↑-↑↑		HDL↓	
	Nikotinabusus (auch passiv)			HDL↓	
	Parenterale Ernährung	TG↑-↑↑	TChol↑-↑↑	HDL↓	LDL↑
Wichtige Medikamente	β-Blocker	TG↑		HDL↓	
	Kortikosteroide	TG↑-↑↑		HDL↓	LDL↑
	Östrogene	TG↑-↑↑		HDL↓	
	Gestagene	TG↑		HDL↓	LDL↑-↑↑
	Androgene		TChol↑	HDL↓	LDL↑
	Isotretinoin	TG↑	TChol↑	HDL↓	LDL↑
	Retinolsäure	TG↑		HDL↓	
	Thiazid-Diuretika (z.B. Chlortalidon)	TG↑	TChol↑	HDL↓	LDL↑-↑↑
	Piretanid	TG↑	TChol↑	HDL↓	LDL↑
	Tacrolimus			HDL↓	LDL↑-↑↑
	Cyclosporin		TChol↑		LDL↑-↑↑
	Colestyramin	TG↑		HDL↓	
	Protease Inhibitoren	TG↑		HDL↓	
	Carbamazepin		TChol↑		LDL↑
	Valproat			HDL↓	
	Chlorpromazin	TG↑	TChol↑	HDL↓	LDL↑
	Amiodarone		TChol↑	HDL↓	LDL↑

3. Diagnostisches Vorgehen

3.1 Generelle Aspekte und Referenzwerte

Die Identifizierung von Kindern mit Dyslipidämie erfordert eine Beurteilung der Serumlipid- und Lipoproteinwerte im Kontext mit anderen Laborparametern sowie klinischen und anamnestischen Kriterien (*82*). Sekundäre Ursachen der Dyslipidämie/Hypercholesterinämie sind durch Anamnese, klinische Untersuchung und gezielte Labordiagnostik (z.B. TSH, Kreatinin, ALAT, γGT, Bilirubin, Nüchtern-BZ, Cortisol) abzuklären (für DD siehe Tabelle 5, Kapitel Grundlagen) (*65*, *104-106*).

Einige wichtige Aspekte sind bei der Interpretation von Lipidwerten bei Kindern und Jugendlichen zu berücksichtigen. Zur Bewertung müssen deshalb altersbezogene Referenzwerte herangezogen werden. Die auf der Grundlage von Referenzwerten verschiedener Populationen und nicht-systematischer Beobachtungen von Messwerten bei deutschen Kindern ohne erkennbare Lipidstoffwechselstörungen erstellten Referenzbereiche in **Tabelle 6** können als Richtwerte zur Beurteilung dienen.

Eine ausführliche Darstellung zu ***Generellen Aspekten und Referenzwerten*** findet sich in der Langfassung der Leitlinie (*https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/027-068*).

Tabelle 6: Referenzwerte für Gesamtcholesterin, LDL-C, HDL-C im Serum und Triglyzeride (mmol/L [Tabelle A] bzw. mg/dL [Tabelle B]) bei 1-17-jährigen Kindern und Jugendlichen in Deutschland (KiGGS-Studie 2003–2006, n = 14 248). Dargestellt sind Median sowie 5., 95., Perzentilwerte (P5, P95) nach Geschlecht und Altersgruppen nach (107) und (108). Umrechnung: Cholesterin in mg/dL * 0,0259 = mmol/L; Triglyzeride in mg/L * 0,01129=mmol/L

A) Referenzwerte (mmol/L)

KiGGS	Jungen (N=7297)						Mädchen (N=6951)					
Alter (Jahre)	**1-2**	**3-6**	**7-10**	**11-13**	**14-17**	**Gesamt**	**1-2**	**3-6**	**7-10**	**11-13**	**14-17**	**Gesamt**
Gesamtcholesterin (mmol/L)												
5. Perzentile	2,95	3,13	3,32	3,11	2,95	3,06	2,87	3,21	3,34	3,21	3,16	3,21
50. Perzentile	3,94	4,20	4,25	4,17	3,89	4,12	4,07	4,27	4,38	4,17	4,22	4,25
95. Perzentile	5,08	5,52	5,46	5,57	5,13	5,39	5,28	5,52	5,62	5,41	5,75	5,59
LDL-Cholesterin (mmol/L)												
5. Perzentile	1,42	1,53	1,55	1,42	1,30	1,42	1,42	1,55	1,58	1,42	1,50	1,50
50. Perzentile	2,28	2,43	2,38	2,28	2,15	2,31	2,43	2,54	2,54	2,36	2,38	2,43
95. Perzentile	3,42	3,63	3,50	3,50	3,24	3,47	3,52	3,73	3,70	3,55	3,68	3,65
HDL-Cholesterin (mmol/L)												
5. Perzentile	0,74	0,90	1,04	0,99	0,91	0,92	0,71	0,92	1,01	1,00	1,00	0,95
50. Perzentile	1,25	1,41	1,55	1,48	1,30	1,41	1,22	1,41	1,50	1,46	1,49	1,45
95. Perzentile	1,75	2,04	2,14	2,14	1,87	2,05	1,79	1,95	2,07	2,06	2,11	2,04
Triglyzeride (mmol/L)												
5. Perzentile	0,51	0,45	0,44	0,46	0,51	0,46	0,52	0,50	0,52	0,50	0,50	0,50
50. Perzentile	1,13	1,00	1,00	1,05	1,11	1,05	1,14	1,03	1,04	1,05	1,04	1,04
95. Perzentile	2,82	2,44	2,47	2,73	2,88	2,66	2,71	2,56	2,42	2,47	2,30	2,48

B) Referenzwerte, mg/dL

KiGGS	Jungen (N=7297)						Mädchen (N=6951)					
Alter (Jahre)	**1-2**	**3-6**	**7-10**	**11-13**	**14-17**	**Gesamt**	**1-2**	**3-6**	**7-10**	**11-13**	**14-17**	**Gesamt**
Gesamtcholesterin (mg/dL)												
5. Perzentile	114	121	128	120	114	118	111	124	129	124	122	124
50. Perzentile	152	162	164	161	150	159	157	165	169	161	163	164
95. Perzentile	196	213	211	215	198	208	204	213	217	209	222	216
LDL-Cholesterin (mg/dL)												
5. Perzentile	55	59	60	55	50	55	55	60	61	55	58	58
50. Perzentile	88	94	92	88	83	89	94	98	98	91	92	94
95. Perzentile	132	140	135	135	125	134	136	144	143	137	142	141
HDL-Cholesterin (mg/dL)												

KiGGS	Jungen (N=7297)						Mädchen (N=6951)					
Alter (Jahre)	**1-2**	**3-6**	**7-10**	**11-13**	**14-17**	**Gesamt**	**1-2**	**3-6**	**7-10**	**11-13**	**14-17**	**Gesamt**
5. Perzentile	28,6	34,9	40,1	38,2	35,0	35,7	27,3	35,4	39,1	38,6	38,8	36,6
50. Perzentile	48,2	54,6	59,7	57,2	50,2	54,3	47,0	54,3	57,8	56,4	57,6	56,1
95. Perzentile	67,5	78,9	82,8	82,7	72,2	79,1	69,1	75,3	79,9	79,7	81,4	78,9
Triglyzeride (mg/dL)												
5. Perzentile	45	40	39	41	45	41	46	44	46	44	44	44
50. Perzentile	100	89	89	93	98	93	101	91	92	93	92	92
95. Perzentile	250	216	219	242	255	236	240	227	214	219	204	220

3.2 Kriterien für die Diagnose einer Familiären Hypercholesterinämie (FH)

Für die Diagnose einer HeFH im Kindes- und Jugendalter wurden international gering abweichende Kriterien vorgeschlagen. Dies wurde auch als Hinweis dafür angesehen, dass „die derzeitige Beweislage nicht ausreicht, um das Verhältnis zwischen Nutzen und Schaden eines Screenings auf Lipidstörungen bei Kindern und Jugendlichen bis 20 Jahren zu beurteilen“ (*109*).

Die Empfehlungen der US Preventive Services Task Force (USPSTF) legen „genetisch validierte Grenzwerte“ der Lipidwerte unter Berücksichtigung von Alter und einer in der Familie anamnestisch bekannten FH zugrunde (*24*). Bis zu einem Alter von 20 Jahren sollte demnach die klinische Diagnose einer FH gestellt werden bei

1) Gesamtcholesterin von ≥ 6,99 mmol/L (≥ 270 mg/dL) bzw. LDL-C von ≥ 5,18 mmol/L (≥ 200 mg/dL), bei leerer Familienanamnese für FH,
2) Gesamtcholesterin von ≥ 5,18 mmol/L (≥ 200 mg/dL) bzw. LDL-C von ≥ 4,01 mmol/L (≥ 155 mg/dL), bei einer verwandten Person ersten Grades mit FH,
3) Gesamtcholesterin von ≥ 5,95 mmol/L (≥ 230 mg/dL) bzw. LDL-C von ≥ 4,3 mmol/L (≥ 165 mg/dL), bei einer verwandten Person zweiten Grades mit FH,
4) Gesamtcholesterin von ≥ 6,2 mmol/L (≥ 240 mg/dL) bzw. LDL-C von ≥ 4,4 mmol/L (≥ 170 mg/dL), bei einer verwandten Person zweiten oder dritten Grades mit FH.

Die Leitlinien der Japanischen Gesellschaft für Pädiatrie und der Japanischen Atherosklerosegesellschaft (*110*) fordern als Kriterien für die klinische Diagnose einer heterozygoten FH im Kindes- bzw. Jugendalter:

1) LDL-C ≥ 6,48 mmol/L (≥ 250 mg/dL),
2) LDL-C ≥ 3,63 mmol/L (≥ 140 mg/dL) und diagnostizierte FH bei Eltern bzw. Geschwistern
3) LDL-C ≥ 4,66 mmol/L (≥ 180 mg/dL), mit bei einem Elternteil LDL-C ≥ 4,66 mmol/L (≥ 180 mg/dL) oder frühzeitig aufgetretener koronarer Herzkrankheit bei Eltern oder Großeltern.

Die Australische Atherosklerosegesellschaft nennt als Kriterien für eine hochwahrscheinliche phänotypische FH-Diagnose auf der Grundlage von mindestens zwei im Nüchternzustand bestimmten LDL-C-Werten (111):

1) LDL-C ≥ 5,0 mmol/L (≥ 190 mg/dL) bei fehlender elterlicher Vorgeschichte
2) LDL-C ≥ 4,0-5,0 mmol/L (≥ 150-190 mg/dL) bei Vorliegen einer elterlichen Vorgeschichte von Hypercholesterinämie oder vorzeitiger atherosklerotischer Herz-Kreislauf-Erkrankung
3) LDL-C ≥ 3,5 mmol/L (≥ 135 mg/dL), wenn ein Elternteil Träger einer pathogenen oder wahrscheinlich pathogenen Genvariante ist; das LDL-C sollte auf mindestens zwei Nüchtern-LDL-C-Werten basieren.

Diese und andere (112) Empfehlungen enthalten im diagnostischen Algorithmus auch eine genetische Testung. Dies schränkt die Verwendung dieser Empfehlungen dann ein, wenn keine genetische Testung durchgeführt werden kann.

Die Diagnose einer biFH wird bei Kindern bei einer LDL-C-Konzentration von >11 mmol/L (>400 mg/dL) in Betracht gezogen (113).

Eine ausführliche Darstellung zu ***Kriterien für die Diagnose einer Familiären Hypercholesterinämie (FH)*** findet sich in der Langfassung der Leitlinie (*https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/027-068*).

3.3 Diagnostik bei positiver Familienanamnese

Eine positive Familienanamnese (Verwandte 1. und 2. Grades) für Hypercholesterinämie oder frühzeitige kardiovaskuläre Erkrankungen (Myokardinfarkt, angiographisch gesicherte koronare Herzkrankheit, stabile oder instabile Angina pectoris, plötzlicher Herztod, ischämischer Apoplex, periphere arterielle Verschlusskrankheit) vor dem Alter von 55 Jahren (Männer) bzw. 65 Jahren (Frauen) begründen den Verdacht auf das mögliche Vorliegen einer primär genetischen Hypercholesterinämie beim verwandten Kind. Dies wird als Anlass zur Durchführung einer gezielten Diagnostik angesehen, spätestens ab dem Schulalter, wenn eine medikamentöse Lipidsenkung regelmäßig durchgeführt werden kann (82, 113-115).

Eine ausführliche Darstellung zur ***Diagnostik bei positiver Familienanamnese*** findet sich in der Langfassung der Leitlinie (*https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/027-068*).

3.4 Diagnostische Marker

3.4.1 Cholesterin

3.4.1	Empfehlung	Neu (2025)
Experten-konsens (EK)	***Bei Verdacht auf eine Hyperlipidämie im Kindes- und Jugendalter sollte zur diagnostischen Einschätzung eine Nüchternblutentnahme mit Bestimmung von Gesamtcholesterin, LDL-C, HDL-C, Triglyzeriden und Lp(a) durchgeführt werden. Erhöhte Werte sollten nach 3-4 Wochen kontrolliert werden.***	

3.4.1	Empfehlung	Neu (2025)
	Konsensstärke: 94% (16 von 17 Stimmen der Delegierten ohne Interessenkonflikte; 3 Enthaltungen)	

Zum Hintergrundtext zur Empfehlung 3.4.1 verweisen wir auf die Langfassung der Leitlinie (*https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/027-068*).

3.4.2 Lipoprotein(a)

Eine selektive Bestimmung von Lp(a) wird in der Konsensus-Stellungnahme der European Atherosclerosis Society (EAS) (*80*, *116*) sowie in der wissenschaftlichen Stellungnahme der National Lipid Association (NLA) (*117*) im Rahmen des familiären Kaskadenscreenings oder für bestimmte Hochrisikogruppen empfohlen. Dazu gehören Kinder und Jugendliche mit der seltenen Vorgeschichte eines hämorrhagischen oder ischämischen Schlaganfalls unklarer Ursache (*80*, *116*, *118-121*); Kinder und Jugendliche mit Eltern oder erst-gradigen Verwandten mit vorzeitiger atherosklerotischer Herz-Kreislauf-Erkrankung ohne andere identifizierbare Risikofaktoren (<55 Jahre bei Männern und < 65 Jahre bei Frauen) (*116*, *122*); Kinder und Jugendliche mit einem Verdacht auf oder genetisch bestätigter FH (*117*); Kinder und Jugendliche mit erst-gradigen Verwandten mit erhöhtem Lp(a) (*117*, *122*).

Im Unterschied zu anderen Lipidparametern genügt in der Regel eine ein- bis zweimalige Lp(a)-Bestimmung, da Lp(a) genetisch determiniert ist und durch diätetische oder medikamentöse Maßnahmen derzeit nicht wesentlich beeinflusst werden kann (*79*, *80*). Allerdings steigt der Lp(a)-Wert im Kindesalter, insbesondere im ersten Lebensjahr (*123*), deutlich an und zeigt eine hohe intraindividuelle Variabilität (bis 70% (*124*)). Aufgrund einer gewissen Variabilität des Lp(a)-Wertes ist eine einmalige Lp(a)-Bestimmung nur eingeschränkt aussagekräftig, sodass eine Wiederholung der Lp(a)-Bestimmung sinnvoll ist (*116*, *123*, *124*).

Aus klinisch-praktischen Gründen erfolgt bei Erwachsenen die Einteilung des Lp(a)-Wertes in „nicht-erhöht“ (< 75 nmol/L [< 30 mg/dL]), „grenzwertig“ (75-125 nmol/L [30-50 mg/dL]) sowie „erhöht“ (> 125 nmol/L [> 50 mg/dL]) (*80*, *125*, *126*). Diese aus Erwachsenendaten abgeleiteten Werte sind bislang nicht für Kinder und Jugendliche validiert (*124*, *126*). In der derzeit überwiegend angewandten laborchemischen Routinediagnostik ist durch die strukturelle Ähnlichkeit von Lp(a) und LDL bei der Messung des LDL-C auch der Cholesterinanteil des Lp(a) enthalten (*79*), sodass in seltenen Fällen ein sehr hoher Spiegel von Lp(a) eine LDL-C-Erhöhung imitieren kann.

Eine ausführliche Darstellung zu ***Lipoprotein(a)*** findet sich in der Langfassung der Leitlinie (*https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/027-068*).

3.4.3 HDL

Eine systematische Übersicht mit Einschluss der Daten von mehr als 3 Millionen Erwachsenen aus der Allgemeinbevölkerung fand HDL-C assoziiert mit der Gesamtsterblichkeit sowie der Sterblichkeit durch kardiovaskuläre und maligne Erkrankungen mit U-förmigem Verlauf, mit erhöhtem Risiko sowohl bei sehr niedrigen als auch sehr hohen HDL-C-Werten (*127*). Mehr als

50% der Kinder mit niedrigem HDL-C haben als Erwachsene einen normalen HDL-C-Spiegel (*128*, *129*).

Eine ausführliche Darstellung zu ***HDL*** findet sich in der Langfassung der Leitlinie (*https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/027-068*).

3.4.4 Homozystein

Erhöhte Plasmakonzentrationen von Homozystein oberhalb des Referenzbereichs (z.B. >15 µmol/L) wurden mit einem erhöhten kardiovaskulären Risiko und dem Risiko für einen Schlaganfall assoziiert (*130-133*). Ernährungsbedingt kann bei ungenügender Verfügbarkeit von Folaten oder Vitamin B12 die Plasmakonzentration von Homozystein deutlich ansteigen (*134*). Allerdings hat eine Senkung der Homozysteinkonzentration in kontrollierten Studien bei Erwachsenen nicht zu einem verminderten Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen geführt (*132*, *135*).

Eine ausführliche Darstellung zu ***Homozystein*** findet sich in der Langfassung der Leitlinie (*https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/027-068*).

3.4.5 Apolipoproteine

Die Bestimmung von Apolipoprotein B-100 (Apo B) und Apolipoprotein A-1 (Apo A) ist für die primäre Prävention der Atherosklerose, insbesondere im Kindes- und Jugendalter, unzureichend evaluiert. Eine routinemäßige Bestimmung von Apo A und Apo B ist deshalb nicht etabliert.

3.4.6 CRP

Inflammatorische Marker (z.B. hoch-sensitives CRP) sind in der klinischen Beurteilung der Hyperlipoproteinämien im Kindes- und Jugendalter weder als nachgeordneter Risikofaktor („emerging risk factor“) noch als Risikoindikator oder Surrogatparameter unter Pharmakotherapie von gesicherter Bedeutung (*136-138*).

3.4.7 Molekulargenetische Untersuchung

Die molekulargenetische Sicherung zugrunde liegender genetischer Veränderungen ist als Basis für die Beratung von Patientinnen und Patienten, sowie betroffenen Familien und deren Angehörigen grundsätzlich erwünscht, z.B. um eine primär genetische Genese der Diagnose zu sichern, eine Wiederholungswahrscheinlichkeit bei weiterem Kinderwunsch angeben zu können und weitere Testungen innerhalb der Familie anzubieten. Allerdings kann der Nachweis einer Genmutation für FH für sich allein keine Therapieentscheidung begründen, da ein nennenswerter Anteil von Mutationsträgern keine stark erhöhten LDL-C Konzentrationen aufweist (*139*).

Die Diagnose einer FH kann durch die Bestätigung von heterozygoten Varianten in den Genen *LDLR*, *LDLRAP1, APOB* oder *PCSK9* bestätigt werden; ebenso kann die sehr seltene bi-allele Form einer FH durch den Nachweis von bi-allelen Varianten bestätigt werden. Andere seltenen Formen der Dys-/Hyperlipidämie erfordern den Einschluss weiterer Gene (*64*, *140*).

Bei der Initiierung einer genetischen Testung sind Untersuchungen von bereits diagnostizierten Personen von prädiktiven (vorhersagenden) genetischen Testungen von bislang unauffälligen Personen zu unterscheiden. Wenn eine (ggf. minderjährige) Person von einer Hyperlipidämie betroffen ist, kann eine diagnostische genetische Testung nach erfolgtem „informed consent“ prinzipiell von jedem/jeder Arzt/Ärztin veranlasst werden.

Wenn mehrere Personen innerhalb einer Familie betroffen sind, erscheint es sinnvoll, im Falle einer Entscheidung zu einer genetischen Testung möglichst zuerst diejenige Person zu testen, welche den frühesten Krankheitsbeginn und/oder die stärkste klinische Symptomatik aufweist.

Wenn bereits eine (wahrscheinlich) pathogene Variante bei einem Elternteil oder Verwandten 1. Grades identifiziert worden ist oder bei bekannter familiärer Belastung kein Verwandter für eine molekulargenetische Testung zur Verfügung steht, sowie die ratsuchende Person selbst bislang nicht von einer Hyperlipidämie betroffen ist, kann nach Maßgabe des Gendiagnostikgesetzes (GenDG) Abschnitt 2 nach genetischer Beratung durch eine hier qualifizierte Ärztin oder einen qualifizierten Arzt ggf. auch eine prädiktive Testung angeboten werden.

Eine molekulargenetische Sicherung einer primär genetischen Hyperlipidämie kann nach Beratung zu medizinischen, psychosozialen und versicherungsrechtlichen Aspekten durch die behandelnden Ärzte initiiert und durch ein akkreditiertes Labor mit standardisierten Methoden durchgeführt werden.

Auch wenn die molekulargenetische Untersuchung keine (wahrscheinlich) pathogene Variante nachweist, kann eine erbliche Genese nicht sicher ausgeschlossen werden, da genetische Testungen keine hundertprozentige Sicherheit aufweisen und nicht alle genetischen Ursachen bekannt sind (*104*). Auch kann eine polygene Vererbung vorliegen, die mit üblichen molekulargenetischen Testungen nicht ausreichend hinsichtlich der Kausalität der individuellen Variantenkombinationen zur vorliegenden Dyslipidämie beurteilbar ist. Die Bestimmung polygener Risiko-Punktzahlen (polygenic risc scores) ist für die klinische Bewertung des individuellen Risikos einzelner Patienten bisher nicht ausreichend validiert und in der klinischen Praxis bisher nicht etabliert (*141*).

Das Vorliegen einer FH und anderer genetischer Hyperlipidämien kann in Zusammenschau der klinischen Parameter und dem molekulargenetischen Nachweis einer oder mehrerer (wahrscheinlich) pathogener Varianten abgeschätzt werden. Es erscheint ratsam, Patientinnen und Patienten mit Nachweis einer bekannt pathogenen genetischen Variante eine Untersuchung des LDL-C-Spiegels anzubieten. Sollte die klinische oder laborchemische Konstellation hinweisend auf eine FH sein, kann ggf. auch bei unauffälliger genetischer Testung oder bei molekulargenetischem Nachweis einer Variante unklarer Signifikanz in einem bekannten Krankheitsgen der manifesten Hyperlipidämie durch die Bestimmung z.B. der LDL-Rezeptorfunktion an Fibroblasten oder Leukozyten oder anderen wissenschaftlich etablierten funktionellen Testungen die Diagnose einer FH und ggf. anderer primär-genetischer Hyperlipidämien erfolgen (*142*).

Eine ausführliche Darstellung zur ***Molekulargenetischen Untersuchung*** findet sich in der Langfassung der Leitlinie (*https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/027-068*).

3.4.8 Kardiovaskuläre und bildgebende Diagnostik

Bei Vorliegen einer BiFH wurde in der Literatur angeraten, eine umfassende kinderkardiologische Untersuchung (klinische Untersuchung, Ruheblutdruckmessung, EKG in Ruhe und unter Belastung, Echokardiographie) zum Ausschluss bereits vorliegender kardialer Veränderungen durchzuführen (*64*, *143*), wie in den Leitlinien „Prävention Kardiovaskulärer Erkrankungen im Kindes- und Jugendalter“ ausgeführt (*144*).

Hypercholesterinämie und andere kardiovaskuläre Risikofaktoren sind mit einem Surrogatmarker der Atherosklerose, der Dicke des Intima-Media-Komplexes der A. carotis (IMT), assoziiert (*145*, *146*). Der Einsatz standardisiert durchgeführter Messungen der IMT der Arteria carotis communis wird zur individuellen Verlaufsbeurteilung bei Kindern und Jugendlichen mit FH als Marker für frühzeitige vaskuläre Lipidablagerungen erwogen (*144*). Entsprechend internationalen Leitlinien erfolgt die IMT-Messung beidseits in Rückenlage bei 45°-Drehung des Kopfes zur Gegenseite mit Linearschallkopf (Frequenz > 7 MHz) im Längsschnitt in der schallkopffernen Wand der Arteria carotis communis (> 5 mm caudal/proximal der Bifurkation) in der Diastole (*147*, *148*). Manche Autoren präzisieren die technischen Angaben noch mit Dynamic range (Verstärkung) von 55-65 dB und Frame rate (Bildfolgefrequenz) von 25 Hz (*149*).

Eine ausführliche Darstellung zu ***Kardiovaskulärer und bildgebender Diagnostik*** findet sich in der Langfassung der Leitlinie (*https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/027-068*).

3.5 Strategien zur frühen Identifikation von FH

3.5.1 Kaskadenscreening

3.5.1	Empfehlung (adaptiert nach NICE Leitlinien zur Identifikation und Management von FH 2019)	Neu (2025)
Empfehlungsgrad: **A** ⇑⇑	***Ein Kaskadenscreening mit Lipidbestimmung und DNA-Testung soll durchgeführt werden, um bei biologischen Verwandten ersten und zweiten Grades sowie, wenn möglich, auch dritten Grades von Betroffenen mit genetisch bestätigter FH das Vorliegen einer FH zu identifizieren.***	
Leitlinienadaptation Evidenzqualität für diagnostische Güte für klinische Diagnose: sehr niedrig bis niedrig; Evidenzqualität für diagnostische Güte	Literatur: NICE Leitlinien zur Identifikation und Management von FH 2019 (*5*, *6*) sowie (*7-20*)	

3.5.1	Empfehlung (adaptiert nach NICE Leitlinien zur Identifikation und Management von FH 2019)	Neu (2025)
für genetische Diagnose: sehr niedrig bis moderat; Evidenzqualität für Teilnahmerate: sehr niedrig bis niedrig		
	Konsensstärke: starker Konsens mit 100% Zustimmung der Stimmberechtigten (16 Zustimmungen von 16 Delegierten ohne Interessenkonflikte; 18 Zustimmungen von 18 Delegierten mit und ohne Interessenkonflikte; 2 Enthaltungen)	

Hintergrundtext zur Empfehlung 3.5.1

Die Empfehlung zum Kaskadenscreening auf FH beruht auf anderen Leitlinien mit systematisch identifizierter, bewerteter und zusammengefasster Evidenz (5, 6). Unter den systematisch identifizierten Leitlinien zu Fettstoffwechselstörung im Kindes- und Jugendalter empfehlen drei Leitlinienorganisationen, die sich auf FH fokussieren, ein Kaskadenscreening zur Identifikation mindestens der Verwandten ersten Grades von den Betroffenen mit einer gesicherten FH-Diagnose. Empfohlen werden entweder DNA-Testung oder Untersuchung des Serumlipidprofils (150), oder – je nach Verfügbarkeit – beide Verfahren (111).

Die NICE-Leitlinie 2019 (6) untersuchte systematisch die klinische sowie gesundheitsökonomische Effektivität eines Kaskadenscreenings auf FH. Diese Leitlinie weist eine hohe Qualität hinsichtlich des „rigor of development“ auf. Insgesamt war jede von NICE bewertete Strategie (Kaskadentests, Datenbanksuche in der Primär- oder Sekundärversorgung) wirksamer als keine Fallsuche. Basierend auf der analysierten Evidenz folgerten die NICE Autoren, dass ein Kaskadenscreening die praktikabelste Methode darstellt, um potenziell Betroffene mit FH zu identifizieren. Zudem wurde kein klinischer Schaden im Zusammenhang mit Kaskadenscreening festgestellt. Unsere Leitliniengruppe schließt sich der Empfehlung dieser einzigen methodisch hochwertigen Leitlinie zur Frage des Kaskadenscreenings an. Hier wird ein Kaskadenscreening mit molekulargenetischer Testung bei biologischen Verwandten mit genetisch bestätigter FH befürwortet (6).

Neben einer DNA-Testung empfiehlt unsere Leitliniengruppe die Bestimmung des LDL-C-Spiegels, da ein erheblicher Anteil der Träger heterozygoter FH-Mutationen keine deutlich erhöhten LDL-C-Werte aufweist, welche für therapeutische Entscheidungen von grundlegender Bedeutung sind (139, 151).

Weitere Informationen zur Evidenz zur klinischen Wirksamkeit des Kaskadenscreenings auf FH sowie zu ihrer Bewertung findet sich in der Langfassung der Leitlinie (*https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/027-068*).

3.5.2 Selektives Screening

3.5.2	Empfehlung	Neu (2025)
Experten-konsens (EK)	***Für Kinder und Jugendliche sollte das Angebot eines selektiven FH-Screenings (LDL-C-Bestimmung und ggfs. DNA-Testung) gemacht werden, wenn eine positive Familienanamnese für eine frühzeitige koronare Herzerkrankung vor dem Alter von 55 Jahren (Männer) bzw. 60 Jahren (Frauen) vorliegt.***	
	Konsensstärke: starker Konsens mit 100% Zustimmung der Stimmberechtigten (17 Zustimmungen von 17 Delegierten ohne Interessenkonflikte; 19 Zustimmungen von 19 Delegierten mit und ohne Interessenkonflikte; 1 Enthaltung)	

Hintergrund zur Empfehlung 3.5.2

Die Leitliniengruppe bewertet die derzeit verfügbare Evidenz zum selektiven Screening auf Fettstoffwechselstörungen im Kindesalter auf Grundlage der Familienanamnese als sehr begrenzt. Obwohl ein Teil der Kinder und Jugendlichen mit FH mit einem selektiven Screening wahrscheinlich nicht erfasst wird, sieht die Leitliniengruppe das Potenzial, dass ein selektives Screening in Kombination mit anderen Screeningstrategien (z. B. Kaskadenscreening) zu einer verbesserten Diagnoserate von FH beitragen kann.

Der ausführliche ***Hintergrund zur Empfehlung 3.5.2*** ist in der Langfassung der Leitlinie dargestellt (*https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/027-068*).

3.5.3 Populationsweites Screening

3.5.3.1	Evidenzbasiertes Statement	Neu (2025)
Evidenzbasiertes Statement	***Die vorliegende direkte Evidenz ist unzureichend, um Nutzen und Schaden eines populationsweiten Screenings bei Kindern und Jugendlichen auf FH zu bewerten. Die Auswirkungen einer populationsweiten Screeningkette bei Kindern auf kardiovaskuläre Ereignisse sind nicht evaluiert worden, da solche erst mit einer Latenz von einigen Jahrzehnten auftreten. Für einzelne Screeningbestandteile liegt jedoch indirekte Evidenz vor.***	
Evidenzqualität: Keine direkte Evidenz verfügbar.	Literatur: (*21-26*)	
	Konsensstärke: Konsens mit 94% Zustimmung der Stimmberechtigten (17 Zustimmungen von 18 Delegierten ohne Interessenkonflikte; 19 Zustimmungen von 20 Delegierten mit und ohne Interessenkonflikte; keine Enthaltung)	

3.5.3.2	Empfehlung	Modifiziert/Neu (2025)
	Kindern im Alter von 5-11 Jahren sollte populationsweit ein Screening auf FH angeboten werden.	

3.5.3.2	Empfehlung	Modifiziert/Neu (2025)
Experten-konsens (EK)	Konsensstärke: Konsens mit 93% Zustimmung der Stimmberechtigten (14 Zustimmungen von 15 Delegierten ohne Interessenkonflikte; 16 Zustimmungen von 17 Delegierten mit und ohne Interessenkonflikte; 1 Enthaltung)	
	Als Indextest sollte eine Messung von LDL-C vorgenommen werden. Liegt die LDL-C-Konzentration über dem gewählten Grenzwert, sollte zur Diagnosesicherung einer FH eine genetische Analyse erfolgen. Konsensstärke: starker Konsens mit 100% Zustimmung der Stimmberechtigten (17 Zustimmungen von 17 Delegierten ohne Interessenkonflikte; 19 Zustimmungen von 19 Delegierten mit und ohne Interessenkonflikte; keine Enthaltung)	
	Um die wissenschaftliche Grundlage für ein populationsweites FH-Screening bei Kindern und Jugendlichen zu verbessern, sollten Studien durchgeführt werden, die Machbarkeit, Sensitivität und Spezifität, mittelfristige Therapieadhärenz und Therapieeffekte, sowie Kosten-Nutzen-Verhältnis eines populationsweiten FH-Screenings im Vergleich zu alternativen Strategien evaluieren. ***Es sollte in Studien evaluiert werden, wie Kinder mit deutlich erhöhten LDL-C-Werten, aber ohne genetische Diagnose, behandelt werden sollten.*** Konsensstärke: starker Konsens mit 100% Zustimmung der Stimmberechtigten (17 Zustimmungen von 17 Delegierten ohne Interessenkonflikte; 19 Zustimmungen von 19 Delegierten mit und ohne Interessenkonflikte; keine Enthaltung)	

Hintergrundtext zur Empfehlung 3.5.3.1 und 3.5.3.2

Eine für alle Kinder oder Jugendliche angebotene Screeninguntersuchung auf das Vorliegen einer Hyperlipidämie (populationsweites Screening) kann Kinder oder Jugendliche mit FH oder anderen monogenetischen Hyperlipidämien sowie Kinder mit MFD identifizieren. Die Mehrzahl der publizierten Arbeiten zur Frage eines Lipidscreenings in pädiatrischen Populationen nennt als Ziel die Erkennung von FH-Betroffenen. Diese Zielsetzung wird auch von dieser Leitliniengruppe unterstützt.

Ein populationsweites FH-Screening im Kindesalter ist mit einer Reihe weiterer diagnostischer, therapeutischer und/oder Überwachungsmaßnahmen zu kombinieren (sogenannte Screening-Kette). Diese Interventionen sollen auf intermediäre und langfristige gesundheitsbezogene Endpunkte einwirken, wie Veränderungen der Cholesterinkonzentration im Blut bzw. das spätere Auftreten kardiovaskulärer Ereignisse. Angesichts der Komplexität dieser Screening-Kette erfordert die Bewertung der Gesamtwirksamkeit einer Screeningstrategie einen Ansatz, der Evidenz zu mehreren Schlüsselfragen berücksichtigt, welche entweder direkt oder indirekt mit dem Screening in

Zusammenhang stehen oder essenzielle Hintergrundinformationen liefern. Dabei macht der lange Zeitraum zwischen einem FH-Screening im Kindesalter und dem möglichen Nutzen der Maßnahme hinsichtlich der Prävention von Herzinfarkten und Todesfällen im späteren Erwachsenenalter eine randomisierte, prospektive Studie zu dieser Fragestellung schwierig. Deshalb bewerten wir hier die Option eines populationsweiten Screenings anhand der Wilson-und-Jungner-Kriterien (*152*), welche von der WHO als Hilfe zu Entscheidungen zu Screening Maßnahmen anerkannt wurden.

Zur ausführlichen Bewertung eines populationsweiten Screenings auf FH im Kindes- und Jugendalter anhand der Wilson-und-Jungner-Kriterien (*152*) verweisen wir auf die Langfassung der Leitlinie (*https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/027-068*).

Zusammenfassend folgert die Leitliniengruppe unter Berücksichtigung der Wilson and Jungner-Kriterien *(152)*, dass ein populationsweites Screening auf FH im Kindesalter bestimmte der geprüften Kriterien vollständig oder teilweise erfüllt. FH stellt unzweifelhaft ein relevantes Gesundheitsproblem dar. Die Evidenz zur natürlichen Krankheitsentwicklung sowie zur Möglichkeit einer Diagnosestellung im frühen bzw. asymptomatischen Stadium ist belastbar. Zudem stehen geeignete diagnostische Verfahren und wirksame Behandlungsoptionen für die pädiatrische FH in Deutschland zur Verfügung. Das Screeningprogramm erscheint in der deutschen Bevölkerung als akzeptierte Maßnahme. Allerdings ist die Evidenz unsicher hinsichtlich des optimalen Zeitpunkts der Einleitung einer lipidsenkenden Therapie im Kindesalter und ihrer Auswirkungen auf langfristige kardiovaskuläre Endpunkte, wenn diese Therapie bereits im Kindesalter eingeführt wurde. Darüber hinaus liegen keine direkten Evidenzen zur Effektivität des Screeningprogramms, zu potenziellen Nutzen und möglichen Schäden vor. Zur Methodik eines Screenings ist zu entscheiden, ab welchem LDL-C Wert Kinder mit einer FH-Mutation erkannt und einer Behandlung zugeführt werden sollten. Weitere Daten sind erforderlich, um zu entscheiden, welche Testverfahren und Grenzwerte gewählt werden sollten, welche Konsequenzen sich für Sensitivität, Spezifizität, PPV und das Verhältnis nachzukontrollierender Kinder zu erkannten behandlungsbedürftigen Kindern mit FH ergeben, und welches Kosten-Nutzen -Verhältnis zu erwarten ist (s. evidenzbasiertes Statement 3.5.3.1). Diese Grundlagen sollten erarbeitet werden, auch um die in den erweiterten WHO-Kriterien aufgestellte Forderung zu erfüllen, dass wissenschaftliche Evidenz für die Wirksamkeit von Screening-Programmen vorhanden sein soll (*153*). Die Mehrheit der Experten und Expertinnen der Leitliniengruppe gab die Einschätzung ab, dass der zu erwartende Nutzen eines populationsweiten Screenings auf FH wahrscheinlich den möglichen Schaden dieser Intervention überwiegen würde. Dementsprechend wurde die Empfehlung zum populationsweiten Screening auf FH im Kinderalter im Expertenkonsens formuliert (s. Empfehlung 3.5.3.2).

Sondervotum der DEGAM und des BVKJ zur Empfehlung 3.5.3.2: „Populationsweites Screening für FH im Kindes- und Jugendalter“

3.5.3.3	Sondervotum der DEGAM und des BVKJ	Neu (2025)
	Die DEGAM und der BVKJ sehen bei mangelnder bzw. nicht vorhandener Evidenz und in Übereinstimmung mit den Aussagen des IQWIG-Gutachtens und der USPSTF eine „Sollte-nicht“ – Empfehlung für ein populationsweites Screening auf FH im Kindesalter: ***Ein universelles, populationsweites Screening auf FH sollte Kindern im Alter von 5-11 Jahren nicht angeboten werden.*** *Aufgrund des adressierten Forschungsbedarfs sollte ein solches Screening -wenn überhaupt- nur mit entsprechender Evaluation zum Beispiel im Rahmen einer cluster-randomisierten Studie durchgeführt werden.*	

Die weitere Begründung des Sondervotums der DEGAM und des BVKJ zur Empfehlung „Populationsweites Screening für FH im Kindes- und Jugendalter“ ist in der Langfassung der Leitlinie wiedergegeben (*https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/027-068*).

Sondervotum des DGKJ-Vorstandes zur Empfehlung 3.5.3.2: „Populationsweites Screening für FH im Kindes- und Jugendalter“

3.5.3.4	Sondervotum des DGKJ-Vorstandes	Neu (2025)
	Der DGKJ-Vorstand spricht sich gegen die Durchführung eines populationsweiten Screenings auf eine FH bei Kindern aus. Die Empfehlung des DGKJ-Vorstandes lautet vor diesem Hintergrund wie folgt: ***Ein populationsweites Screening auf FH sollte Kindern im Alter von 5-11 Jahren derzeit nicht angeboten werden.***	

Die weitere Begründung des Sondervotums des DGKJ-Vorstandes zur Empfehlung „Populationsweites Screening für FH im Kindes- und Jugendalter“ ist in der Langfassung der Leitlinie wiedergegeben (https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/027-068).

4. Nicht-medikamentöse Maßnahmen

4.1 Verhaltensintervention

Die Expertengruppe berücksichtigt die Komplexität des individuellen Gesundheitsverhaltens sowie von Interventionen mit dem Ziel der Verhaltensänderung. Diese Maßnahmen sind vielfältig und unterscheiden sich deutlich in ihren adressierten Gesundheits- und Lebensstilaspekten (z. B. ausschließlich Ernährung vs. Ernährung und körperliche Aktivität), ihrem Design und ihrer praktischen Umsetzung. Die Expertengruppe erkennt an, dass eine Vielzahl von Faktoren, wie die zugrundeliegende Theorie, die Wahl der angewandten Techniken zur Verhaltensänderung, die Auswahl der geprüften Gesundheitsverhalten, die

Dauer und Intensität der Maßnahmen, und die Art der Durchführung die Wirksamkeit einer Intervention beeinflussen können, wie eine außerhalb der systematischen Recherche identifizierte Literaturstelle stützt (154). Daher unterstützen wir ausdrücklich die Berücksichtigung aktueller wissenschaftlicher Erkenntnisse im Kontext verhaltensändernder Maßnahmen bei der Konzeption und Entwicklung von Interventionen zur Förderung von Verhaltensänderungen. Traditionelle instruktive Ansätze („reine Informationsvermittlung“) sind wahrscheinlich nicht wirksam, um eine nachhaltige Verhaltensänderung zu fördern. Dagegen haben sich individuell angepasste, patientenzentrierte Interventionen und entsprechende Beratung (z.B. motivierende Interviews) als effektiver gezeigt (155). Daher ist es essenziell, dass die mit Kindern und Jugendlichen mit Lipidstoffwechselstörungen sowie deren Familien arbeitenden Gesundheitsfachkräfte (z.B. Kinderärzte, Ernährungsberatende, Pflegekräfte) Zugang zu einer angemessenen Schulung zur Unterstützung von Verhaltensänderungen erhalten, um ein optimales Gesundheitsverhalten zu fördern.

4.1.1. Verhaltensintervention für Kinder und Jugendliche mit FH

4.1.1	Empfehlung	Neu (2025)
Empfehlungsgrad: **B ⇑**	***Kindern und Jugendlichen mit familiärer Hypercholesterinämie (FH) sollte eine Gesundheitsverhaltens- und Lebensstilberatung angeboten werden, die eine ausgewogene, gesundheitsförderliche Ernährung, regelmäßige körperliche Aktivität, eine Begrenzung sitzender Tätigkeiten sowie Nichtrauchen adressiert.***	
Evidenzqualität für Gesamtcholesterin, LDL-C: Sehr niedrig ⨁⊖⊖⊖	Literatur: (24, 27)	
	Konsensstärke: Konsens mit 89% Zustimmung der Stimmberechtigten (16 Zustimmungen von 18 Delegierten ohne Interessenkonflikte; keine Enthaltung)	

Hintergrundtext zur Empfehlung 4.1.1

Verhaltensinterventionen haben das Potenzial, gesundheitsförderliches Verhalten und Änderungen des Lebensstils zu fördern, insbesondere eine Verbesserung der Ernährungsqualität und der körperlichen Aktivität, die bei Kindern und Jugendlichen häufig suboptimal sind (156). Solche Lebensstiländerungen sind mit vielfältigem gesundheitlichem Nutzen verbunden, darunter ein günstigeres Lipidprofil und ein reduziertes Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen (CVD). Kinder mit FH, die ein erhöhtes Ausgangsrisiko für CVD und die damit verbundene Mortalität aufweisen, könnten daher von einer Lebensstilberatung profitieren.

Die Vertrauenswürdigkeit der Evidenz zur Wirksamkeit von Verhaltensberatungen bei Kindern mit FH ist sehr gering. In Übereinstimmung mit den Empfehlungen der 2019 verabschiedeten

Leitlinien der European Society of Cardiology (ESC) und der European Atherosclerosis Society (EAS) (157) sowie der NICE-Leitlinien 2019 zur Identifikation und zum Management familiärer Hypercholesterinämie (6) folgerte die Leitliniengruppe dennoch, unter Berücksichtigung der erwarteten lipidsenkenden Effekte, der weiteren potenziellen gesundheitlichen Vorteile über die Lipidsenkung hinaus, des geringen potenziellen Schadens sowie der Akzeptanz der Intervention durch Patienten und ihre Familien sollte allen Kindern mit FH eine qualitativ hochwertige Gesundheitsverhaltens- und Lebensstilberatung angeboten werden, auch falls zusätzlich eine pharmakologische Therapie vorgesehen ist.

Die Leitliniengruppe betont, dass eine Verhaltensintervention für sich allein keine ausreichend wirksame Behandlungsmaßnahme für Kinder und Jugendliche mit FH und stark erhöhtem LDL-C darstellt. Die Einführung einer Verhaltensintervention sollte bei diesen Patienten nicht die Entscheidung zur Einleitung einer medikamentösen Therapie verzögern. Bei Anerkennung der Notwendigkeit einer lebenslangen medikamentösen Behandlung der FH weist die Leitliniengruppe jedoch darauf hin, dass die präventive Beeinflussung weiterer vorliegender kardiovaskulärer Risikofaktoren durch eine Verbesserung des individuellen Gesundheitsverhaltens wichtig bleibt.

Der ausführliche ***Hintergrundtext zur Empfehlung 4.1.1*** findet sich in der Langfassung der Leitlinie (*https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/027-068*).

4.1.2. Verhaltensintervention für Kinder und Jugendliche mit MFD

4.1.2	Empfehlung	Neu (2025)
Empfehlungsgrad: B ⇑	***Kindern und Jugendlichen mit multifaktorieller Dyslipidämie (MFD, alle Formen) sollte eine Gesundheitsverhaltens- und Lebensstilberatung angeboten werden, die eine ausgewogene, gesundheitsförderliche Ernährung, regelmäßige körperliche Aktivität, eine Begrenzung sitzender Tätigkeiten sowie Nichtrauchen adressiert.***	
Evidenzqualität: Gesamtcholesterin, LDL-C, HDL-C, Triglyzeride: Niedrig ⊕⊕⊖⊖ Nebenwirkungen: Moderat ⊕⊕⊕⊖	Literatur: (24, 28-30)	
	Konsensstärke: starker Konsens mit 100% Zustimmung der Stimmberechtigten (15 Zustimmungen von 15 Delegierten ohne Interessenkonflikte, 2 Enthaltungen)	

Hintergrundtext zur Empfehlung 4.1.2

Bei Kindern mit MFD werden beobachtete Anomalien in Lipidwerten häufig mit Lebensstilfaktoren assoziiert, darunter ungünstige Ernährungsgewohnheiten, unzureichende

körperliche Aktivität und/oder sitzendes Verhalten über zu lange Zeiträume, oft gemeinsam mit Übergewicht oder Adipositas. Daher sind Interventionen, die eine Änderung des Gesundheitsverhaltens und des Lebensstils fördern, von zentraler Bedeutung, um das Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen zu senken und die allgemeine Gesundheit zu verbessern.

Die Leitliniengruppe erkennt an, dass die Vertrauenswürdigkeit in die Evidenz zur Verhaltensberatung bei Kindern mit MFD als niedrig bis moderat einzustufen ist, die beobachteten Effekte gering waren, und diese sich über längere Zeiträume deutlich abschwächten. Allerdings erkennt die Leitliniengruppe auch an, dass die Qualität der Verhaltensinterventionen von entscheidender Bedeutung für deren Wirksamkeit ist. Unter Berücksichtigung des potenziellen gesundheitlichen Nutzens, der über die lipidsenkende Wirkung hinausgeht, des geringen potenziellen Schaden sowie der Akzeptanz der Verhaltensintervention von Patientinnen und Patienten sowie deren Familien empfiehlt die Leitliniengruppe, dass allen Kindern mit MFD (d.h. MFD mit erhöhtem LDL-C, MFD mit erhöhten Triglyzeriden, sowie MFD mit erhöhten Konzentrationen sowohl von LDL-C als auch von Triglyzeriden), insbesondere diejenigen mit gleichzeitig bestehendem Übergewicht oder Adipositas, eine qualitativ hochwertige Beratung zu Gesundheitsverhalten und Lebensstil als primäre therapeutische Maßnahme angeboten werden sollte. Alle Kinder mit MFD sollten eine Beratung zu grundlegenden Empfehlungen zu ausgewogener Ernährung, körperlicher Aktivität und Sitzverhalten bzw. körperlicher Inaktivität und Nichtrauchen auf die individuellen Bedürfnisse zugeschnittene erhalten. Bei gleichzeitig bestehendem Übergewicht oder Adipositas sollten den Betroffenen zusätzlich zur lipidsenkenden Therapie auch therapeutische Maßnahmen zur Gewichtsabnahme angeboten werden.

Der ausführliche ***Hintergrundtext zu der Empfehlung 4.1.2*** findet sich in der Langfassung der Leitlinie (*https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/027-068*).

4.2 Empfehlungen zu Ernährung und Lebensstil

Bisherige Studien bei Kindern und Jugendlichen mit Fettstoffwechselstörungen untersuchten hauptsächlich auf Ernährungsumstellungen fokussierte, verhaltensbezogene Interventionen.

Für die Wirksamkeit verhaltensändernder Maßnahmen erscheint es jedoch wichtig, auch weitere Aspekte des Gesundheitsverhaltens in die Beratung für Kinder ab etwa 2 Jahren einzubeziehen, die für die kardiovaskuläre Gesundheit von zentraler Bedeutung sind, insbesondere körperliche Aktivität und die Begrenzung der sitzenden Lebensweise. Die Verhaltensberatung für Kinder und Familien mit Fettstoffwechselstörungen sollte unbedingt auch die Rauchprävention und/oder -entwöhnung umfassen. Im Folgenden werden die Empfehlungen zu den hier zentralen Aspekten des Gesundheitsverhaltens näher erläutert.

4.2.1 Ernährungsweise

4.2.1.1	Empfehlung	Modifiziert (2015/2025)

Experten-konsens (EK)	***Bei Hypercholesterinämie sollte die Zufuhr von langkettigen gesättigten Fettsäuren begrenzt (<10% der Energie) und durch ungesättigte Fettsäuren in der Nahrung ersetzt werden.***
	Konsensstärke: Konsens mit 94% Zustimmung der Stimmberechtigten (16 Zustimmungen von 17 Delegierten ohne Interessenkonflikte, 1 Enthaltung)

4.2.1.2	**Empfehlung**	**Modifiziert (2015/2025)**
Experten-konsens (EK)	***Bei Hypertriglyzeridämie (nach Ausschluss eines familiären Chylomikronämie Syndroms) sollte die Zufuhr von Mono- und Disacchariden und raffinierter Stärke begrenzt werden.***	
	Konsensstärke: starker Konsens mit 100% Zustimmung der Stimmberechtigten (17 Zustimmungen von 17 Delegierten ohne Interessenkonflikte, 2 Enthaltungen)	

*Der ausführliche **Hintergrundtext zu den Empfehlungen 4.2.1.1 und 4.2.1.2** findet sich in der Langfassung der Leitlinie (https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/027-068).*

4.2.1.1 Fette

Eine adäquat durchgeführte fettmodifizierte Ernährung deckt den Energie- und Nährstoffbedarf von Klein- und Schulkindern, erlaubt eine normale Längen- und Gewichtsentwicklung und wird als sicher angesehen (158-160).

Aktuelle Leitlinien und Expertenempfehlungen raten sowohl für die Allgemeinbevölkerung als auch für Betroffene mit Hypercholesterinämie, die Aufnahme gesättigter Fettsäuren zu begrenzen und diese vorzugsweise durch mehrfach ungesättigte Fettsäuren (sowohl Omega-6- als auch Omega-3-Fettsäuren) und alternativ durch einfach ungesättigte Fettsäuren mit pflanzlichem Ursprung zu ersetzen. Der Verzehr von 1-2 Fischmahlzeiten pro Woche, darunter auch fettreiche Meeresfische aus Kaltwassergebieten (Kaltwasserfische) und ausgewählte Süßwasserfische wie Forelle und Karpfen, kann zu einer aus präventiven Gründen generell erwünschten höheren Zufuhr langkettiger Omega-3 Fettsäuren (EPA und DHA) beitragen (161, 162).

Verschiedene Leitlinien und Expertenempfehlungen raten auch zu einer Begrenzung der Cholesterinzufuhr mit der Ernährung, auch wenn die Datenlage weniger klar ist. Die empfohlene maximale tägliche Aufnahme bei Kindern mit Fettstoffwechselstörungen variiert zwischen bis zu 300 mg/Tag (6) und bis zu 200 mg (163). Die Evidenz für Auswirkungen der Cholesterinaufnahme mit der Nahrung bei Kindern auf langfristige kardiovaskuläre Risiken ist allerdings unklar (164).

Bei Kindern mit Hypertriglyzeridämie kann bei positiver Energiebilanz eine hohe Zufuhr von rasch resorbierbaren Kohlenhydraten die Triglyzeride im Plasma erhöhen (165). Deswegen sollte bei einer Hypertriglyzeridämie die Aufnahme rasch resorbierbarer Kohlenhydrate (Mono- und Disaccharide) und raffinierter Stärke reduziert werden (166). Bei Patienten mit Übergewicht und Adipositas wird eine Gewichtsabnahme empfohlen (167, 168).

Experten empfehlen bei familiärem Chylomikronämie-Syndrom (FCS) (z. B. bei Lipoproteinlipasemangel) eine streng fettarme Ernährung (169, 170). Dabei können langkettige Fettsäuren in begrenzten Mengen durch mittelkettige Fettsäuren in Form von MCT-Ölen ersetzt werden, die nicht zur postprandialen Bildung von Chylomikronen beitragen (171). Regelmäßige Kontrollen einer ausreichenden Zufuhr der essenziellen Fettsäuren und fettlöslichen Vitamine werden als empfehlenswert angesehen. Angesichts der unbedingten Notwendigkeit einer strikt fettarmen Ernährung bei FCS ist es wichtig, bei Kindern mit schwerer Hypertriglyzeridämie ein FCS auszuschließen.

*Eine ausführliche Bewertung zu **Fetten** findet sich in der Langfassung der Leitlinie (https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/027-068).*

4.2.1.2 Kohlenhydrate und Ballaststoffe

Der bevorzugte Verzehr komplexer und langsam resorbierbarer Kohlenhydrate hat im Vergleich zu rasch resorbierbaren Mono- und Disacchariden einen günstigen Effekt bei Hypertriglyzeridämie, aber nur einen mäßigen Effekt bei Hypercholesterinämie (172, 173). Für gesunde Kinder wird eine Begrenzung der Zufuhr freien Zuckern auf maximal 10% der gesamten Energieaufnahme empfohlen (174).

In Bezug auf die Ballaststoffzufuhr sollte im Einklang mit den aktuellen Ernährungsempfehlungen für die Allgemeinbevölkerung (162, 174, 175) der regelmäßige Verzehr von Ballaststoffen auch bei Kindern mit FH und MFD (alle Formen) gefördert werden, wobei die Zufuhr insbesondere von löslichen Ballaststoffen an die Zufuhrempfehlungen angenähert werden sollte (mindestens 14,6 g pro 1000 kcal bzw. 3,5 g pro MJ)(176).

*Eine ausführliche Bewertung zu **Kohlenhydraten und Ballaststoffen** findet sich in der Langfassung der Leitlinie (https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/027-068).*

4.2.2 Körperliche Aktivität

4.2.2.1	Empfehlung	Neu (2025)
Experten-konsens (EK)	***Kinder und Jugendliche mit einer familiären Hypercholesterinämie bzw. einer multifaktoriellen Dyslipidämie (alle Formen) sollten entsprechend der generellen Bewegungsempfehlungen täglich 60 bis 90 Minuten bei moderater Intensität körperlich aktiv sein und mindestens 3-mal wöchentlich muskel- bzw. knochenstärkende Aktivitäten durchführen.***	
	Konsensstärke: starker Konsens mit 100% Zustimmung der Stimmberechtigten (17 Zustimmungen von 17 Delegierten ohne Interessenkonflikte, 1 Enthaltung)	

4.2.2.2	Empfehlung	Neu (2025)
Experten-konsens (EK)	***Bei Kindern und Jugendlichen mit familiärer Hypercholesterinämie oder multifaktorieller Dyslipidämie (alle Formen) sollte entsprechend allgemeiner Empfehlungen die tägliche Sitzzeit, insbesondere die Nutzung audiovisueller Medien in der Freizeit, begrenzt werden.***	

	Konsensstärke: Konsens mit 94% Zustimmung der Stimmberechtigten (17 Zustimmungen von 18 Delegierten ohne Interessenkonflikte, keine Enthaltung)

*Ein ausführlicher **Hintergrundtext zu den Empfehlungen 4.2.2.1 und 4.2.2.2** findet sich in der Langfassung der Leitlinie (https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/027-068).*

Tabelle 7: In Deutschland ausgesprochene Konsensusempfehlungen einer Gruppe von Experten zu körperlicher Aktivität und Inaktivität im Kindes- und Jugendalter (nach Tabelle von Graf et al. (177)).

Säuglinge und Kleinkinder
1. Säuglinge und Kleinkinder sollten so wenig wie möglich in ihrem natürlichen Bewegungsdrang gehindert werden und sich so viel wie möglich bewegen; auf sichere Umgebungsbedingungen ist zu achten.
Kindergartenkinder (4–6 Jahre)
2. Für Kindergartenkinder soll eine angeleitete und nichtangeleitete Bewegungszeit von 180 min/Tag und mehr erreicht werden.
Grundschulkinder (6–11 Jahre)
3. Für Kinder ab dem Grundschulalter soll eine tägliche Bewegungszeit von 90 min und mehr mit moderater bis intensiver Intensität erreicht werden. 60 min davon können durch Alltagsaktivitäten, z. B. Schulweg, jedoch mindestens 12 000 Schritte/Tag absolviert werden.
Jugendliche (12–18 Jahre)
4. Für Jugendliche soll eine tägliche Bewegungszeit von 90 min und mehr mit moderater bis intensiver Intensität erreicht werden. 60 min davon können durch Alltagsaktivitäten, z. B. mindestens 12 000 Schritte/Tag absolviert werden.
Spezifische Aspekte
5. Besonderheiten, aber auch Neigungen, Bedürfnisse und mögliche Barrieren der jeweiligen Zielgruppe, z. B. Alter, Geschlecht, soziokulturelle Faktoren, sollen berücksichtigt werden. 6. Allgemein soll eine Förderung der motorischen Leistungsfähigkeit alters- und geschlechtsangepasst werden. 7. Ab dem Grundschulalter soll zur Verbesserung von Kraft und Ausdauer an 2–3 Tagen pro Woche intensive Beanspruchung der großen Muskelgruppen erfolgen, jeweils unter Berücksichtigung des jeweiligen Entwicklungsstandes. 8. Bewegungsarme Kinder und Jugendliche sollten schrittweise an das Ziel herangeführt werden, z. B. durch zunächst 30 min Bewegung an 1–2 Tagen pro Woche. Anschließend werden der zeitliche Umgang, dann die Intensität gesteigert.
Sitzende Tätigkeiten in der Freizeit/Bildschirmmedien
Vermeidbare Sitzzeiten sollten auf ein Minimum reduziert werden. Neben (motorisiertem) Transport, z. B. in Babyschale oder Kindersitz oder unnötig im Haus verbrachten Zeiten, betrifft dies insbesondere die Reduktion des Bildschirmmedienkonsums auf ein Minimum:

- Säuglinge und Kleinkinder: 0 min
- Kindergartenkinder: möglichst wenig, maximal 30 min/Tag
- Grundschulkinder: möglichst wenig, maximal 60 min/Tag
- Jugendliche: möglichst wenig, max. 120 min/Tag

[1]Moderate Intensität entspricht einer leichten Steigerung der Herzfrequenz bzw. etwas angeregterer Atmung (s.a. http://www.cdc.gov/physicalactivity/basics/children/); [2]Intensive Intensität entspricht einer deutlichen Steigerung der Herzfrequenz bzw. erheblich angeregteren Atmung (http://www.cdc.gov/physicalactivity/basics/children)

4.2.3 Zigarettenrauchen

Die aktuellen nationalen (NICE, 2019) (6) und internationalen Leitlinien (ESC/EAS, 2019) (178) empfehlen die Raucherentwöhnung als eine zentrale Lebensstilmodifikation zur generellen Risikoreduktion für kardiovaskuläre Erkrankungen bei Betroffenen mit Fettstoffwechselstörungen, insbesondere FH (6) (178). Die NICE-Gruppe betont darüber hinaus, dass insbesondere Kinder und Jugendliche vom Rauchen abgehalten werden sollten und dass Gesundheitsfachkräfte Unterstützung und Beratung zur Raucherentwöhnung für Betroffene anbieten sollen, die mit dem Rauchen aufhören möchten.

Andere Stellungnahmen empfehlen, Patienten mit Hypercholesterinämie sowie deren Familienangehörige zu unterstützen, nicht zu rauchen bzw. mit dem Rauchen aufzuhören (***Empfehlung 4.1.1, 4.1.2***), da Tabakrauch (auch Passivrauchen) das Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse stark erhöht (179, 180). Es wird deshalb angeraten, dass die Verhaltensberatung für Kinder und Jugendliche mit Fettstoffwechselstörungen und ihre Familien sowohl die Raucherentwöhnung als auch die Raucherprävention umfasst.

*Ein ausführlicher **Hintergrundtext zu Zigarettenrauchen** findet sich in der Langfassung der Leitlinie (https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/027-068).*

4.3. Nahrungsergänzungsmittel

4.3.1. Pflanzensterine/-stanole

4.3.1	Evidenzbasierte Empfehlung	Neu (2025)
Empfehlungsgrad: B ⇑	***Die Evidenz für oder gegen den regelmäßigen Verzehr von Produkten mit Pflanzensterinen bei Kindern und Jugendlichen mit familiärer Hypercholesterinämie (FH) ist widersprüchlich, und die Einnahme sollte nicht empfohlen werden.***	
Evidenzqualität für Gesamtcholesterin, LDL-C: Sehr niedrig ⊕⊖⊖⊖ Evidenzqualität für Nebenwirkungen:	Literatur: (24, 31-33)	

4.3.1	Evidenzbasierte Empfehlung	Neu (2025)
Sehr niedrig ⨁⊖⊖⊖		
	Konsensstärke: Konsens mit 89% Zustimmung der Stimmberechtigten (16 Zustimmungen von 18 Delegierten ohne Interessenkonflikte, 1 Enthaltung)	

Hintergrundtext zu der Empfehlung 4.3.1

Die Leitliniengruppe bewertet, dass die verfügbare Evidenz insgesamt unklar ist, um Empfehlungen entweder für oder gegen den regelmäßigen Verzehr von Produkten (d.h. Functional Food) mit Pflanzensterinen bei Kindern und Jugendlichen mit Hypercholesterinämie auszusprechen.

*Ein ausführlicher **Hintergrundtext zur Empfehlung 4.3.1** findet sich in der Langfassung der Leitlinie (https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/027-068).*

4.3.2. Supplemente mit der Omega-3-Fettsäure Docosahexaensäure (DHA) bei FH

4.3.2	Empfehlung	Neu (2025)
Empfehlungsgrad: **B ⇑**	***Bei Kindern und Jugendlichen mit familiärer Hypercholesterinämie (FH) sollte eine Einnahme von Supplementen mit der langkettigen Omega-3 Fettsäure Docosahexaensäure (DHA) nicht empfohlen werden.***	
Evidenzqualität für Gesamtcholesterin, LDL-C: Sehr niedrig ⨁⊖⊖⊖ Evidenzqualität für Nebenwirkungen: Sehr niedrig ⨁⊖⊖⊖	Literatur: (24, 34)	
	Konsensstärke: starker Konsens mit 100% Zustimmung der Stimmberechtigten (19 Zustimmungen von 19 Delegierten ohne Interessenkonflikte, keine Enthaltung)	

Die Leitliniengruppe folgert, dass die derzeitige Evidenz nicht ausreicht, um eine routinemäßige Supplementierung mit mehrfach ungesättigten Omega-3-Fettsäuren, wie DHA, bei Kindern mit FH zu empfehlen.

*Ein ausführlicher **Hintergrundtext zur Empfehlung 4.3.2** findet sich in der Langfassung der Leitlinie (https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/027-068).*

4.3.3. Omega-3-Fettsäuren bei MFD

4.3.3	Empfehlung	Neu (2025)
Empfehlungsgrad: **B ⇑**	***Bei Kindern und Jugendlichen mit multifaktorieller Dyslipidämie (MFD, alle Formen) sollte eine Einnahme von Supplementen mit Omega-3-Fettsäuren nicht empfohlen werden.***	
Evidenzqualität für Gesamtcholesterin, LDL-C, HDL-C, Triglyzeride, Nebenwirkungen: Sehr niedrig ⊕⊖⊖⊖ für MFD mit erhöhtem LDL-C; Sehr niedrig ⊕⊖⊖⊖ für MFD mit erhöhten Triglyzeriden	Literatur: (24, 35, 36)	
	Konsensstärke: starker Konsens mit 100% Zustimmung der Stimmberechtigten (19 Zustimmungen von 19 Delegierten ohne Interessenkonflikte, keine Enthaltung)	

Hintergrundtext zu der Empfehlung 4.3.3

Unter Berücksichtigung der sehr niedrigen bzw. niedrigen Vertrauenswürdigkeit der Evidenz, der Abwägung der erwünschten und unerwünschten gesundheitlichen Endpunkte sowie fehlender Informationen zu einer längerfristigen Adhärenz mit einer empfohlenen hochdosierten Einnahme von Omega-3-Fettsäure-Supplementen erscheint die vorliegende Evidenz nicht ausreichend, um eine regelmäßige Supplementierung mit Omega-3-Fettsäuren für Kinder und Jugendliche mit MFD (alle Formen, einschließlich mit erhöhten Triglyzeriden oder mit erhöhtem LDL-C) zu empfehlen.

*Ein ausführlicher **Hintergrundtext zur Empfehlung 4.3.3** findet sich in der Langfassung der Leitlinie (*https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/027-068*).*

4.3.4. Supplementierung von mehrfach ungesättigten Fettsäuren (PUFA), Ballaststoffen oder Probiotika bei Hyperlipidämien

4.3.4	Empfehlung	Neu (2025)
Empfehlungsgrad: **B ⇑**	***Kindern und Jugendlichen mit FH oder MFD (alle Formen) sollte eine regelmäßige Einnahme von Nahrungsergänzungsmitteln mit mehrfach ungesättigten Fettsäuren (PUFA), Ballaststoffen oder Probiotika nicht empfohlen werden.***	
Evidenzqualität für Gesamtcholesterin,	Literatur: (24, 37-43)	

4.3.4	Empfehlung	Neu (2025)
LDL-C, HDL-C, non-HDL-C, Triglyzeride, Nebenwirkungen: Sehr niedrig ⨁⊖⊖⊖		
	Konsensstärke: starker Konsens mit 100% Zustimmung der Stimmberechtigten (19 Zustimmungen von 19 Delegierten ohne Interessenkonflikte, keine Enthaltung)	

Hintergrundtext zu der Empfehlung 4.3.4

Basierend auf diesen Ergebnissen und unter Abwägung der erwünschten und unerwünschten Effekte sowie der sehr niedrigen Vertrauenswürdigkeit der Evidenz kommt die Leitliniengruppe zu dem Schluss, dass die derzeitige Evidenz nicht ausreicht, um die routinemäßige Supplementierung von Nahrungsergänzungsmitteln bei Kindern und Jugendlichen mit Hyperlipidämien zu empfehlen. Davon ausgenommen ist eine individuell zu begründende Supplementierung mit konzentrierten Zubereitungen mehrfach ungesättigter Fettsäuren bei Kindern mit strikt fettarmer Ernährung, z.B. bei Familiärem Chylomikronämie-Syndrom und Unterversorgung mit mehrfach ungesättigten Fettsäuren.

Die Leitliniengruppe erkennt an, dass die Wirksamkeit von Probiotika möglicherweise stammspezifisch ist. Da jedoch keine belastbare Evidenz vorliegt, gilt die Empfehlung für alle Probiotikastämme, bis neue Evidenz verfügbar ist.

*Ein ausführlicher **Hintergrundtext zur Empfehlung 4.3.4** findet sich in der Langfassung der Leitlinie (*https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/027-068*).*

5. Medikamentöse Maßnahmen

5.1. Heterozygote familiäre Hypercholesterinämie (HeFH)

5.1.1 Einleitung (Therapieindikation)

5.1.1.1	Empfehlung	Neu (2025)
Empfehlungsgrad: B ⇑	***Für Kinder mit einer HeFH sollte nach Ausschöpfung der Maßnahmen für einen gesunden Lebensstil im Alter von 6-10 Jahren empfohlen werden, mit einer medikamentösen Lipidsenkung zu beginnen.***	
Evidenzqualität für Endpunkte: Progression der Karotis-Intima-Media-Dicke (cIMT), Reduktion des Risikos für kardiovaskuläre	Literatur: (44, 45)	

5.1.1.1	Empfehlung	Neu (2025)
Ereignisse, kardiovaskuläre Mortalität, und gesamte Mortalität: Sehr niedrig ⨁⊖⊖⊖ (s. IQWiG Report 2024)		
	Konsensstärke: starker Konsens mit 100% Zustimmung der Stimmberechtigten (8 Zustimmungen von 8 Delegierten ohne Interessenkonflikte; 14 Zustimmungen von 14 Delegierten mit und ohne Interessenkonflikte; 2 Enthaltungen)	

5.1.1.2	Empfehlung	Neu (2025)
Experten-konsens (EK)	***Wenn der LDL-Ausgangswert sehr hoch ist oder andere Risikofaktoren wie z.B. eine familiäre Belastung mit vorzeitigen kardiovaskulären Ereignissen (<55 Jahre bei Männern und <65 Jahre bei Frauen) und/oder ein erhöhtes Lp(a) (s. Kapitel 3.4.2) vorliegen, kann ein Therapiebeginn vor dem Alter von 6-10 Jahren und/oder ein tieferer Zielwert erwogen werden. Diese Patienten sollten in einer spezialisierten pädiatrischen Lipidambulanz vorgestellt werden.*** Konsensstärke: starker Konsens mit 100% Zustimmung der Stimmberechtigten (9 Zustimmungen von 9 Delegierten ohne Interessenkonflikte; 17 Zustimmungen von 17 Delegierten mit und ohne Interessenkonflikte; 1 Enthaltung)	
	Es sollte ein LDL-C-Zielwert <3,5 mmol/L (<135 mg/dL) angestrebt werden. Konsensstärke: Konsens mit 89% Zustimmung der Stimmberechtigten (8 Zustimmungen von 9 Delegierten ohne Interessenkonflikte; 16 Zustimmungen von 17 Delegierten mit und ohne Interessenkonflikte; 1 Enthaltung)	

Hintergrundtext zur Empfehlung 5.1.1.1 und 5.1.1.2

Die Leitliniengruppe erkennt die Limitationen und die sehr niedrige Evidenzqualität zur Unterstützung einer früheren Therapie bei Kindern und Jugendlichen mit FH (44) an, kommt jedoch unter Berücksichtigung des Effektausmaßes (44) und indirekter Evidenz zur Reduktion der kumulativen LDL-C-Belastung (s. Evidenzreport, Kontextfrage 1) (24, 181-184) zu der Bewertung, dass der potenzielle Nutzen einer frühen Therapie bei Kindern und Jugendlichen mit FH den möglichen Schaden überwiegt.

Die European Society of Cardiology (ESC) und die European Atherosclerosis Society (EAS) folgerten, dass für Kinder mit FH im Alter von 6-10 Jahren eine herzgesunde Ernährung und eine Statinbehandlung in Betracht gezogen werden sollten (157). Der Altersbereich von 6 bis

10 Jahren für den Beginn einer medikamentösen Therapie wurde von der Leitliniengruppe konsentiert, auch unter Berücksichtigung der Alterszulassungen für verfügbare lipidsenkende Statine (z.B. Rosuvastatin ab 6 Jahren, Pravastatin ab 8 Jahren, Atorvastatin ab 10 Jahren, vgl. Tabelle 9).

In der Literatur wird bei fehlendem oder unauffälligem molekulargenetischem Befund, aber positiver Familienanamnese für eine FH und/oder vorzeitigen kardiovaskulären Erkrankungen ab einem LDL-Wert > 4,1 mmol/L (> 160 mg/dL) ein Behandlungsbeginn als möglich erachtet (*157*, *185*). Es wird davon ausgegangen, dass im Kindes- und Jugendalter bei einem LDL-C > 4,9 mmol/L (> 190 mg/dL) nach Ausschluss anderer Ursachen (sekundäre Hypercholesterinämie) das Vorliegen einer FH angenommen und eine Therapie eingeleitet werden kann, auch wenn keine molekulargenetische Diagnosesicherung möglich ist (*157*, *185*).

Die Leitliniengruppe erkennt an, dass eine evidenzbasierte Festlegung eines LDL-C-Zielwertes für die lipidsenkende Therapie bei HeFH im Kindes- und Jugendalter derzeit nicht möglich ist. Es liegen keine randomisierten Studien mit patientenrelevanten Endpunkten vor, welche die Auswirkungen unterschiedlicher LDL-C-Zielwertstrategien bei Kindern und Jugendlichen mit HeFH vergleichen. Innerhalb der Leitliniengruppe wurde jedoch im Konsens entschieden, einen LDL-C-Zielwert zur Unterstützung von Therapieentscheidungen vorzuschlagen und Über- wie Untertherapie vorzubeugen. Der gewählte LDL-C-Zielwert < 3,5 mmol/L (< 135 mg/dL) wurde dabei als angemessen bewertet, und für die klinische Praxis als praktikabel eingeschätzt, mit einer erwarteten hohen Akzeptanz bei FH-Betroffenen und ihren Familien. Zudem wurde berücksichtigt, dass internationale Leitlinien und Fachgesellschaften im pädiatrischen Kontext vergleichbare Zielbereiche verwenden, wodurch die Empfehlung in einen breiteren fachlichen Konsens eingebettet ist (*83*, *157*, *186*). Insgesamt stützt sich die von der Leitliniengruppe konsentierte Empfehlung eines LDL-C-Zielwerts < 3,5 mmol/L (< 135 mg/dL) somit nicht auf formale Evidenz im Sinne randomisierter Zielwertstudien, sondern auf biologische Plausibilität, eine Nutzen-Schaden-Abwägung, klinische Umsetzbarkeit, Präferenzen der Betroffenen und ihrer Familien und die Anlehnung an internationale Positionspapiere (*83*, *157*, *186*). Aufgrund des Gebrauchs unterschiedlicher Einheiten zur Bestimmung des LDL-C Wertes in verschiedenen Ländern wurden in durchgeführten Studien leicht unterschiedliche Zielwerte von < 3,4 mmol/L (< 130 mg/dL) bzw. < 3,5 mmol/L (< 135 mg/dL) verwendet. Die Leitliniengruppe empfiehlt im Konsens für HeFH-Patienten einen LDL-C-Zielwert von < 3,5 mmol/L (< 135 mg/dL).

*Ein ausführlicher **Hintergrundtext zu den Empfehlungen 5.1.1.1 und 5.1.1.2** findet sich in der Langfassung der Leitlinie (https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/027-068).*

5.1.2 Statine

5.1.2.1	Empfehlung	Neu (2025)
Empfehlungsgrad: **A ⇑⇑**	***Bei Kindern und Jugendlichen mit HeFH und Indikation zur medikamentösen Therapie sollen Statine als Therapie der ersten Wahl verwendet werden.***	

5.1.2.1	Empfehlung	Neu (2025)
Evidenzqualität für Gesamtcholesterin, LDL-C: Moderat ⨁⨁⨁⨀ FMD: Niedrig ⨁⨁⨀⨀ alle gemeldeten unerwünschten Ereignisse: Moderat ⨁⨁⨁⨀ Myopathie und Creatin-Kinase (CK), Anstieg der Leberenzyme (ALT oder AST), Veränderung der Pubertätsentwicklung (Tanner stage ≥1): Niedrig ⨁⨁⨀⨀	Literatur: ([46-55])	
	Konsensstärke: starker Konsens mit 100% Zustimmung der Stimmberechtigten (10 Zustimmungen von 10 Delegierten ohne Interessenkonflikte; 17 Zustimmungen von 17 Delegierten mit und ohne Interessenkonflikte; keine Enthaltung)	

5.1.2.2	Empfehlung	Neu (2025)
Experten-konsens (EK)	***Da Statine über Zytochrome metabolisiert werden, sollte eine mögliche Interaktion mit anderen verordneten Medikamenten bzw. Nahrungsmitteln überprüft werden.*** Konsensstärke: starker Konsens mit 100% Zustimmung der Stimmberechtigten (10 Zustimmungen von 10 Delegierten ohne Interessenkonflikte; 18 Zustimmungen von 18 Delegierten mit und ohne Interessenkonflikte; keine Enthaltung)	
	Zur Detektion möglicher Nebenwirkungen sollte eine Kontrolle von CK, AST und ALT, ca. 6 Wochen nach Therapiebeginn bzw. nach jeder Dosissteigerung und/oder bei klinischen Anzeichen von Nebenwirkungen durchgeführt werden. Bei Verdacht auf Nebenwirkungen, einem Anstieg der Transaminasen auf >3x oberer Normwert und/oder der CK auf >10x oberer Normwert sollte die Statindosis reduziert oder die Behandlung abgesetzt und ggf. die Substanz gewechselt werden.	

5.1.2.2	Empfehlung	Neu (2025)
	Konsensstärke: starker Konsens mit 100% Zustimmung der Stimmberechtigten (10 Zustimmungen von 10 Delegierten ohne Interessenkonflikte; 18 Zustimmungen von 18 Delegierten mit und ohne Interessenkonflikte; keine Enthaltung)	
	Aufgrund von Hinweisen auf eine mögliche Feto-/Embryotoxizität sollte unter Statintherapie bei sexuell aktiven Mädchen eine konsequente Antikonzeption erfolgen. Bei bereits eingetretener Schwangerschaft sollte die weitere Therapiestrategie mit einer spezialisierten pädiatrischen Lipidambulanz diskutiert werden. Konsensstärke: Konsens mit 90% Zustimmung der Stimmberechtigten (9 Zustimmungen von 10 Delegierten ohne Interessenkonflikte; 17 Zustimmungen von 18 Delegierten mit und ohne Interessenkonflikte; keine Enthaltung)	

Hintergrundtext zur Empfehlung 5.1.2.1 und 5.1.2.2

Statine hemmen das Enzym HMG-CoA-Reduktase, welches eine Schlüsselrolle bei der Cholesterinbiosynthese spielt. Die so verminderte intrazelluläre Cholesterinsynthese, vor allem in Leberzellen, führt zu einer vermehrten Expression der LDL-Rezeptoren und damit zu einer erhöhten LDL-Aufnahme aus dem Blut (*157*). Bei Kindern und Jugendlichen mit Indikation zur medikamentösen Therapie werden Statine in der Regel als Medikamente der ersten Wahl zur Senkung des Cholesterinspiegels angesehen (*157*), die von Kindern meistens gut vertragen werden (*187*, *188*).

*Eine ausführliche Bewertung zu **Statinen** findet sich in der Langfassung der Leitlinie (https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/027-068).*

Auf Grundlage der verfügbaren Evidenz zu Wirksamkeit und Sicherheit ergeben sich für die klinische Praxis spezifische Aspekte hinsichtlich Auswahl, Dosierung und Zulassung von Statinen im Kindes- und Jugendalter. Bei der häufigen HeFH werden vielfach stärker wirksame Statine (z.B. Rosuvastatin, Atorvastatin) bevorzugt, da die schwach- bis mittelwirksamen Statine (z.B. Pravastatin) häufig nicht ausreichend für eine LDL-C-Senkung in den Zielbereich sind. Statine sind mit unterschiedlichem Mindestalter für den Einsatz zugelassen, wobei vereinzelt Abweichungen zwischen der Zulassung in der EU und der Schweiz bestehen (s. **Tabelle 9**). Rosuvastatin ist in Deutschland ab dem Alter von 6 Jahren, Pravastatin ab 8 Jahren und Atorvastatin ab 10 Jahren zugelassen. Simvastatin ist in den Zulassungsstudien nur an Kindern nach Erreichen eines definierten Pubertätsstadiums untersucht worden (Jungen ab Tanner-Stadium 2, Mädchen mindestens ein Jahr nach Menarche).

Statine sind im Kindes- und Jugendalter zumeist gut verträgliche Medikamente. Zu möglichen Nebenwirkungen der Statine zählen Myopathien mit Muskelschmerzen und Muskelschwäche, Erhöhung der Creatin-Kinase (CK) bis zum Zehnfachen der oberen Referenzwerte und in sehr

seltenen Fällen schwere Rhabdomyolysen, Erhöhungen der Transaminasen und sehr selten schwerwiegende Leberschädigungen (189, 190). Die Häufigkeit von Nebenwirkungen entspricht in etwa der Nebenwirkungsrate von Placebopräparaten (s. Evidenzbericht, Kapitel 3) (24, 55, 185). Die Leitliniengruppe empfiehlt, CK und Transaminasen (AST, ALT) etwa sechs Wochen nach Beginn einer Statinbehandlung sowie nach jeder Dosissteigerung bzw. bei klinischem Verdacht auf Nebenwirkungen zu kontrollieren. Bei Anzeichen für eine mögliche Nebenwirkung, einem Anstieg der Transaminasen auf mehr als das Dreifache der oberen Norm und/oder der Creatinkinase auf mehr als das Zehnfache der oberen Norm sollte die Statindosis reduziert und/oder die Behandlung beendet bzw. durch ein anderes, für diese Altersgruppe zugelassenes Statin ersetzt werden. Ggf. kann Rat bei einer spezialisierten pädiatrischen Lipidambulanz eingeholt werden.

Statine werden über Zytochrome metabolisiert und interagieren damit mit anderen, über den gleichen Stoffwechselweg katabolisierten Medikamenten (s. **Tabelle 8**, modifiziert aus der DEGAM S3-Leitlinie Hausärztliche Risikoberatung zur kardiovaskulären Prävention, Version 2.2, 2024). Die gleichzeitige Therapie mit solchen Medikamenten kann somit das Nebenwirkungsrisiko erhöhen. Daher sollten mögliche Interaktionen vor Verschreibung einer Statintherapie oder bei Zusatz weiterer Medikamente bei bestehender Statintherapie beachtet werden (83, 157).

Statine können in einer Einzeldosis pro Tag eingenommen werden. Die Einnahme der klassischen Statine (z.B. Simvastatin) ist abends sinnvoll, da die körpereigene Cholesterinbiosynthese nachts am höchsten ist. Neuere hochpotente Statine (z.B. Rosuvastatin, Atorvastatin) haben eine längere Halbwertszeit und können daher einmal täglich unabhängig von der Tageszeit eingenommen werden (191). Bei Rosuvastatin beträgt die Anfangsdosis bei Patienten von 6-9 Jahren 5 mg/Tag, bei Patienten ab 10 Jahren 5-10 mg/Tag. Bei Bedarf kann die Dosis auf 10 mg/Tag bei Kindern unter 10 Jahren und auf 20 mg/Tag bei Kindern ab 10 Jahren gesteigert werden. Bei Patienten ab 10 Jahren beträgt die empfohlene Initialdosis von Atorvastatin 10 mg/Tag mit, falls erforderlich, anschließender Dosissteigerung auf maximal 20 mg/Tag. Bei Pravastatin beträgt die Anfangsdosis 10 mg/Tag, die je nach Wirksamkeit in Schritten von 10 mg/Tag bis zu einer maximalen Dosis von 40 mg/Tag gesteigert werden kann. Die Dosisfindung kann sich bei pädiatrischen Patienten bei allen Statinen am individuellen Ansprechen hinsichtlich der Wirkung auf das LDL-C und der Verträglichkeit orientieren (55, 185, 190, 192). Da die zusätzliche LDL-C-Absenkung bei verdoppelter Statin-Dosis nicht linear verläuft, sondern in der Regel nur eine Absenkung um wenige zusätzliche Prozent erreicht, gleichzeitig aber die erhöhte Dosis mit einem höheren Risiko an Nebenwirkungen einhergeht (190), kann bei nicht zufriedenstellender LDL-C-Senkung auch eine mittlere verträgliche Dosis des Statins beibehalten werden und eine Kombinationstherapie mit einem weiteren Wirkstoff (z.B. Ezetimib, siehe unten) initiiert werden.

Die Behandlung mit Statinen kann mit einer niedrigen Dosierung begonnen und die Dosis ggf. schrittweise erhöht werden, um das Therapieziel zu erreichen. Für Kinder >10 Jahren wurde ein LDL-C <3,5 mmol/L (<135 mg/dL) als Zielwert vorgeschlagen (157), dem sich diese

Leitliniengruppe angeschlossen hat. In jüngeren Jahren wurde eine mindestens 50%ige Senkung des LDL-C vorgeschlagen, was ggf. einen höheren Zielwert bedeutet (157).

Bei der Behandlung mit Statinen sind Sicherheitsaspekte im Jugendalter und bei potenziell gebärfähigen Patientinnen zu berücksichtigen. Da Hinweise auf eine mögliche Feto-/Embryotoxizität von Statinen vorliegen, die allerdings nach aktuellem Kenntnisstand keine sichere Schlussfolgerung zulassen, ist bei sexuell aktiven weiblichen Adoleszenten auf eine konsequente Antikonzeption hinzuweisen. Kontrazeptiva mit niedrigem Östrogengehalt bzw. intrauterine oder mechanische Methoden sind bei Patientinnen mit Hyperlipidämien zu bevorzugen, da Kontrazeptiva mit hohem Östrogengehalt das LDL-C und die Triglyzeride erhöhen können. Eine Kontrolle des Lipidprofils ist bei Einsatz solcher Kontrazeptiva indiziert. Bei eingetretener Schwangerschaft unter Statinbehandlung sollte die weitere Therapiestrategie mit einer spezialisierten Lipidambulanz diskutiert werden (190). Bei Statintherapie während der Pubertät wurden keine negativen Auswirkungen auf das Wachstum oder die sexuelle Reifung beobachtet (193).

Tabelle 8: Übersicht über den Zytochrommetabolismus und mögliche Wechselwirkungen der in der Pädiatrie gebräuchlichen Statine (modifiziert nach DEGAM-Leitlinie Hausärztliche Risikoberatung zur kardiovaskulären Prävention 2024, Version 2.2, (194)).

Wirkstoff	Metabolismus	Wechselwirkungen mit Transportproteinen	Beispiele für mögliche Interaktionen
Pravastatin	Sulfatierung, biliäre und renale Elimination	OATP1B1 OATP1B3	Carbamazepin, Makrolidantibiotika, Proteaseinhibitoren, Rifampicin, Ciclosporin
Simvastatin	Hauptsächlich CYP3A4	BCRP OATP1B1 OATP1B3 P-gp	Grapefruitsaft, Makrolidantibiotika, Omeprazol, Captopril, Verapamil, Ciclosporin, Proteaseinhibitoren, Sertralin, Tracolimus, Rifampicin
Rosuvastatin	Minimaler Metabolismus (CYP2CP, CYP2C19) und biliäre Elimination	BCRP OATP1B1 OATP1B3	Carbamazepin, Makrolidantibiotika, Proteaseinhibitoren, Rifampicin, Ciclosporin, Omeprazol
Atorvastatin	CYP3A4	BCRP OATP1B1 OATP1B3 P-gp	Grapefruitsaft, Makrolidantibiotika, Omeprazol, Captopril, Verapamil, Ciclosporin,

Wirkstoff	Metabolismus	Wechselwirkungen mit Transportproteinen	Beispiele für mögliche Interaktionen
			Proteaseinhibitoren, Sertralin, Tracolimus, Rifampicin

BCRP: Breast Cancer Resistance Protein, **OATP:** Organic Anion Transporting Polypeptide, **P-gp:** permeability glycoprotein

5.1.3 Ezetimib (Mono- und Kombinationstherapie)

5.1.3.1	Empfehlung	Neu (2025)
Empfehlungsgrad: **B ⇑**	***Bei Kindern und Jugendlichen mit HeFH und Indikation zur medikamentösen Therapie sollte, wenn Statine keine Therapieoption sind, eine Monotherapie mit Ezetimib als Therapie der zweiten Wahl durchgeführt werden.***	
Evidenzqualität für Gesamtcholesterin, LDL-C: Moderat ⊕⊕⊕⊖ Alle Nebenwirkungen: Niedrig ⊕⊕⊖⊖	Literatur: (24, 56) (https://www.g-ba.de/downloads/83-691-1010/AM-RL-III-Verordnungseinschraenkungen_2025-05-09.pdf)	
	Konsensstärke: starker Konsens mit 100% Zustimmung der Stimmberechtigten (10 Zustimmungen von 10 Delegierten ohne Interessenkonflikte; 17 Zustimmungen von 17 Delegierten mit und ohne Interessenkonflikte; keine Enthaltung)	

5.1.3.2	Empfehlung	Neu (2025)
Empfehlungsgrad: **B ⇑**	***Bei Kindern und Jugendlichen mit HeFH und Indikation zur medikamentösen Therapie sollte bei unzureichendem Therapieerfolg unter Monotherapie mit Statinen eine Kombinationstherapie mit Ezetimib erfolgen.***	
Evidenzqualität für Gesamtcholesterin, LDL-C: Niedrig ⊕⊕⊖⊖ Evidenzqualität für alle Nebenwirkungen: Sehr niedrig ⊕⊖⊖⊖	Literatur: (24, 57)	
	Konsensstärke: Konsens mit 90% Zustimmung der Stimmberechtigten (9 Zustimmungen von 10 Delegierten ohne	

5.1.3.2	Empfehlung	Neu (2025)
	Interessenkonflikte; 16 Zustimmungen von 17 Delegierten mit und ohne Interessenkonflikte; 1 Enthaltung)	

Hintergrundtext zur Empfehlung 5.1.3.1 und 5.1.3.2

Ezetimib stellt eine Sekundärtherapieoption bei Kindern und Jugendlichen mit HeFH dar, die den LDL-C-Zielbereich unter Statin-Monotherapie nicht erreichen bzw. bei denen der Einsatz von Statinen aufgrund (potenzieller) Nebenwirkungen limitiert ist (190, 195, 196). Die verfügbaren Studien belegen somit eine konsistente lipidsenkende Wirkung von Ezetimib bei pädiatrischer HeFH in einem kurzen Beobachtungszeitraum. Ezetimib zeigt insgesamt ein günstiges Sicherheitsprofil. Als häufigste Nebenwirkung wurden vorübergehende gastrointestinale Beschwerden beobachtet (196). Es gibt keinen Hinweis auf einen signifikanten Unterschied hinsichtlich der Häufigkeit von Nebenwirkungen bei Ezetimib-Monotherapie (56) oder Kombinationstherapie mit einem Statin (57, 193). Langzeitdaten zur Wirksamkeit und Sicherheit sowohl für die Monotherapie mit Ezetimib als auch für die Therapie in Kombination mit Statinen, stehen jedoch aus (44). Studien mit klinischen Endpunkten existieren bislang ausschließlich für erwachsene PatientInnen in der Sekundärprävention. In der DEGAM-Leitlinie 2024 zur «Hausärztlichen Risikoberatung zur kardiovaskulären Prävention» (194) wird auf eine Netzwerkanalyse (197) verwiesen, die über einen Nutzen einer Ezetimib-Monotherapie bei erwachsenen PatientInnen mit hohem kardiovaskulärem Risiko berichtet.

Basierend auf der derzeitig vorliegenden Evidenz sollte Ezetimib bei pädiatrischen Patienten und Patientinnen mit HeFH als ergänzende oder alternative Therapieoption in Betracht gezogen werden, insbesondere wenn eine Statintherapie nicht möglich oder unzureichend wirksam ist. Die empfohlene Dosis beträgt 10 mg einmal täglich, unabhängig von Tageszeit, Alter, oder Körpergewicht.

*Ein ausführlicher **Hintergrundtext zu den Empfehlungen 5.1.3.1 und 5.1.3.2** findet sich in der Langfassung der Leitlinie (https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/027-068).*

5.1.4 PCSK9-Hemmer

5.1.4	Empfehlung	Neu (2025)
Empfehlungsgrad: **B ⇑**	***Bei Kindern und Jugendlichen mit HeFH und Indikation zur medikamentösen Therapie sollte eine Behandlung mit PCSK9-Hemmern durchgeführt werden, wenn andere Therapieoptionen keine ausreichende Wirksamkeit gezeigt haben oder nicht vertragen wurden.*** Konsensstärke: starker Konsens mit 100% Zustimmung der Stimmberechtigten (10 Zustimmungen von 10 Delegierten ohne Interessenkonflikte; 16 Zustimmungen von 17 Delegierten mit und ohne Interessenkonflikte; 1 Enthaltung)	

5.1.4	Empfehlung	Neu (2025)
	Die Indikationsstellung für eine Behandlung mit PCSK9-Hemmern sollte durch eine spezialisierte pädiatrische Lipidambulanz erfolgen. ***Eine Therapiekontrolle sollte nach ca. 3 Monaten durchgeführt werden.*** Konsensstärke: starker Konsens mit 100% Zustimmung der Stimmberechtigten (10 Zustimmungen von 10 Delegierten ohne Interessenkonflikte; 17 Zustimmungen von 17 Delegierten mit und ohne Interessenkonflikte; 1 Enthaltung)	
Evidenzqualität für Gesamtcholesterin, LDL-C: Moderat ⨁⨁⨁⊖ Evidenzqualität für Lipoprotein(a): Niedrig ⨁⨁⊖⊖ Evidenzqualität für alle Nebenwirkungen: Niedrig ⨁⨁⊖⊖	Literatur: (24, 58, 59) (https://www.g-ba.de/downloads/83-691-1010/AM-RL-III-Verordnungseinschraenkungen_2025-05-09.pdf)	

Hintergrundtext zur Empfehlung 5.1.4

Alirocumab und Evolocumab sind monoklonale Antikörper, die den durch PCSK9 (proprotein convertase subtilisin-like kexin type 9) vermittelten Abbau von LDL-Rezeptoren hemmen und somit zu einer signifikanten LDL-C-Senkung führen(185).

Auf Grundlage der vorliegenden Evidenz zu Wirksamkeit, Sicherheit und Verträglichkeit kann die Anwendung von PCSK9-Hemmern bei Patienten mit deutlich erhöhten LDL-C-Werten trotz maximal verträglicher Statintherapie, Kombinationstherapie aus Statin und Ezetimib bzw. bei Unverträglichkeit einer Statintherapie erwogen werden (58, 59, 198, 199). Alirocumab ist in der EU für Kinder und Jugendliche mit HeFH ab 8 Jahren zugelassen (200), während Evolocumab bei HeFH-Patienten ab 10 Jahren (200) eingesetzt werden kann. Die Anwendung der Präparate erfolgt durch subkutane Injektionen alle zwei Wochen bzw. einmal im Monat. Evolocumab kann in einer Dosierung von 140 mg alle 14 Tage bzw. 420 mg einmal im Monat verabreicht werden (201). Alirocumab ist in den Dosierungen 75 mg oder 150 mg zweiwöchentlich bzw. 300 mg einmal monatlich verfügbar (201). Eine LDL-C-Senkung kann nach etwa 12 Wochen beobachtet werden (201). Aus diesem Grund ist es sinnvoll, eine Therapiekontrolle nach 3-monatiger Behandlung durchzuführen.

*Ein ausführlicher **Hintergrundtext zur Empfehlung 5.1.4** findet sich in der Langfassung der Leitlinie (https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/027-068).*

5.1.5 Gallensäurebinder/Anionenaustauscherharze

5.1.5	Empfehlung	Modifiziert (2025)
Empfehlungsgrad: **B ⇑**	***Bei Kindern und Jugendlichen mit HeFH sollte auf eine Behandlung mit Gallensäurebindern verzichtet werden.***	
Evidenzqualität für Gesamtcholesterin, LDL-C: Niedrig ⨁⨁⊖⊖ Evidenzqualität für alle Nebenwirkungen: Niedrig ⨁⨁⊖⊖	Literatur: (24, 60-62)	
	Konsensstärke: starker Konsens mit 100% Zustimmung der Stimmberechtigten (8 Zustimmungen von 8 Delegierten ohne Interessenkonflikte; 15 Zustimmungen von 15 Delegierten mit und ohne Interessenkonflikte; 1 Enthaltung)	

Hintergrundtext zur Empfehlung 5.1.5

Anionenaustauscherharze werden nicht aus dem Gastrointestinaltrakt absorbiert. Die wichtigsten Nebenwirkungen sind gastrointestinale Beschwerden, wie Völlegefühl und Obstipation, die durch eine langsam einschleichende Behandlung vermindert werden können. Anionenaustauscherharze werden zu den Mahlzeiten mit reichlich Flüssigkeit eingenommen (202). Die langfristige Einnahme ist belastend und erfordert eine hohe Motivation und Disziplin. Die längerfristige Therapieadhärenz bei Kindern und Jugendlichen ist daher vielfach nicht zufriedenstellend (50, 160, 203-205). Aufgrund der Verfügbarkeit von effizienteren und besser akzeptierten Therapien, werden Anionenaustauscherharze nur noch sehr selten in der Therapie von Kindern und Jugendlichen mit HeFH eingesetzt.

*Ein ausführlicher **Hintergrundtext zur Empfehlung 5.1.5** findet sich in der Langfassung der Leitlinie (https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/027-068).*

5.1.6 Fibrate

5.1.6	Empfehlung	Modifiziert (2025)
Empfehlungsgrad: **B ⇑**	***Bei Kindern und Jugendlichen mit HeFH sollte auf eine Behandlung mit Fibraten verzichtet werden.***	
Evidenzqualität für Gesamtcholesterin, LDL-C, HDL-C, Triglyceride: Sehr niedrig ⨁⊖⊖⊖ Evidenzqualität für alle Nebenwirkungen: Sehr niedrig ⨁⊖⊖⊖	Literatur: (24, 63)	

5.1.6	Empfehlung	Modifiziert (2025)
	Konsensstärke: Konsens mit 88% Zustimmung der Stimmberechtigten (7 Zustimmungen von 8 Delegierten ohne Interessenkonflikte; 14 Zustimmungen von 15 Delegierten mit und ohne Interessenkonflikte; 1 Enthaltung)	

Hintergrundtext zur Empfehlung 5.1.6

Wegen möglicher Nebenwirkungen, wie Transaminasenerhöhung, Myopathie, gastrointestinalen Beschwerden und Cholecystolithiasis sowie limitierter Effizienz sind Fibrate bei Kindern mit HeFH nicht indiziert.

*Ein ausführlicher **Hintergrundtext zur Empfehlung 5.1.6** findet sich in der Langfassung der Leitlinie (https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/027-068).*

5.1.7 Niacin

5.1.7	Empfehlung	Geprüft (2025)
Experten-konsens (EK)	***Bei Kindern und Jugendlichen mit HeFH soll auf eine Behandlung mit Niacin verzichtet werden.***	
	Konsensstärke: starker Konsens mit 100% Zustimmung der Stimmberechtigten (8 Zustimmungen von 8 Delegierten ohne Interessenkonflikte; 15 Zustimmungen von 15 Delegierten mit und ohne Interessenkonflikte; 2 Enthaltungen)	

Hintergrundtext zur Empfehlung 5.1.7

Nach der negativen Nutzen Risiko-Bewertung ist den Niacin-Präparaten durch die EMA Anfang 2013 die Marktzulassung entzogen worden (206).

5.1.8 Neue Moleküle zur Behandlung der HeFH

Bempedoinsäure: Eine Studie zur Behandlung von Kindern/Jugendlichen mit HeFH im Alter von 6-17 Jahren wird durchgeführt (NCT05694260).

Inclisiran: Bei Jugendlichen wird die Substanz aktuell in zwei Studien evaluiert (NCT04659863, NCT04652726).

Lerodalcibep (LIB003): Eine Studie zur Behandlung von Kindern und Jugendlichen mit HeFH ist angemeldet, im November 2025 hat die Rekrutierung nicht begonnen (NCT07102511).

Resmetirom (MGL-3196): Daten zum Einsatz bei Kindern liegen nicht vor.

Gemcabene: Daten zum Einsatz bei Kindern liegen nicht vor.

*Ein ausführlicher Hintergrundtext zu **Neue Moleküle zur Behandlung der HeFH** findet sich in der Langfassung der Leitlinie (https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/027-068).*

5.2 Bi-allelische Hypercholesterolämie (BiFH)

5.2	Empfehlung	Neu (2025)
Experten-konsens (EK)	***Bei Kindern/Jugendlichen mit BiFH oder LDL-C min. 2x >10,3 mmol/L (400 mg/dL) soll zusätzlich zu den Maßnahmen für einen gesunden Lebensstil umgehend eine Behandlung eingeleitet werden.*** ***Diese Behandlung sollte nach folgendem Eskalationsschema bis zum Erreichen des Zielwertes LDL-C <3,0 mmol/L (<115 mg/dL) durchgeführt werden (siehe Flussdiagramm):*** ***1.Kombinationstherapie hochwirksames Statin + Ezetimib*** ***2.PCSK9-Hemmer: Therapieversuch von 8 Wochen, weiterführen bei LDL-C Reduktion > 15%, sonst absetzen*** ***3.ANGPTL3-Inhibitoren*** ***4.Lipoproteinapherese*** ***Patienten mit einer BiFH sollten in einem spezialisierten pädiatrischen Lipidzentrum betreut werden.*** Literatur: (64)	
	Konsensstärke: starker Konsens mit 100% Zustimmung der Stimmberechtigten (8 Zustimmungen von 8 Delegierten ohne Interessenkonflikte; 15 Zustimmungen von 15 Delegierten mit und ohne Interessenkonflikte; 2 Enthaltungen)	

Hintergrundtext zur Empfehlung 5.2

Bei der BiFH mit fehlender LDL-Rezeptoraktivität sind Statine nahezu ineffektiv, können jedoch bei einigen Patienten mit hypomorphen genetischen Varianten eine Wirkung zeigen. Deshalb sollte zunächst eine Kombination aus hochwirksamen Statinen und Ezetimib versucht werden.

Eine zusätzliche Behandlung mit PCSK9-Inhibitoren kann ebenfalls getestet werden. Allerdings ist die Wirksamkeit aller 3 Wirkstoffklassen abhängig von einer Aktivität der LDL-Rezeptoren, weshalb Patienten mit genetischen *LDLR*-Varianten mit vollständigem Funktionsverlust keine und Patienten mit hypomorphen *LDLR*-Varianten mit Restaktivität nur eine begrenzte und oft unzureichende Wirksamkeit dieser Substanzklassen zeigen. Bei der BiFH ist die LDL-C-Senkung durch PCSK9-Hemmer in der Regel eher geringer ausgeprägt (185). Evolocumab stellt jedoch auch bei Patienten mit BiFH eine Option zur LDL-C-Senkung dar und kann bei Patienten erwogen werden, die trotz kombinierter Therapie mit einem hochintensiven Statin und Ezetimib den LDL-C-Zielbereich nicht erreichen (198, 199). Eine gepoolte Post-Hoc-Analyse von Daten aus drei multizentrischen Studien, in denen 39 Kinder und Jugendliche mit BiFH im Alter von 10-17 Jahren mit Evolocumab behandelt wurden, konnte bei 42,9% eine LDL-C-Senkung von mindestens 15% zeigen (199). Bei BiFH-Patienten zeigt sich eine höhere Variabilität hinsichtlich des Therapieansprechens, wobei auch Patienten mit null/null Varianten von einer Behandlung mit Alirocumab oder Evolocumab profitieren können (198). Bei Patienten mit BiFH kann demnach ein Therapieversuch mit einem PCSK9-Hemmer bei unzureichender LDL-C-Senkung unter der etablierten Therapie erwogen werden (198, 199).

Es wird empfohlen, bei einer zusätzlichen LDL-C-Senkung von >15% nach 8 Wochen die Therapie mit einem PCSK9-Hemmer fortzusetzen. Bei einer geringeren Wirksamkeit ist ein Therapieabbruch in Betracht zu ziehen (64).

Angiopoietin-like 3 protein (ANGPTL3) Inhibitoren: Evinacumab ist in der EU ab dem Alter von 6 Monaten bei Patienten mit BiFH zugelassen und wird in einer Dosis von 15 mg/kg als intravenöse Infusion über 60 Minuten alle 4 Wochen verabreicht. Es wird meist als adjuvante Therapie mit anderen lipidsenkenden Therapien (siehe oben) eingesetzt. Aufgrund des LDL-Rezeptor-unabhängigen Wirkprinzips und des jungen Zulassungsalters stellt dies eine interessante Alternative zur Lipoproteinapherese dar bzw. erlaubt als adjuvante Therapie die Frequenz der Apheresen zu reduzieren.

Viele Patienten mit einer schweren Form der BiFH, wie z.B. Patienten mit bi-allelischen Nullmutationen, brauchen eine Behandlung mit Lipoproteinapherese, um den Zielwert zu erreichen (64). Bei einer Lipoproteinapherese werden Lipoproteinpartikel über ein Dialyseverfahren aus dem Blut gefiltert. Je nach Schweregrad können bis zu 2 Apheresen pro Woche notwendig sein, um das LDL-C in den gewünschten Zielbereich zu senken. Die Lipoproteinapherese ist im Kleinkindalter aufgrund des Volumeneffektes und des notwendigen vaskulären Zugangs eine Herausforderung und wird deshalb in der Regel frühestens ab einem Alter von 2 Jahren in spezialisierten Zentren durchgeführt. Die Auswirkungen auf die Lebensqualität sind schwerwiegend, da diese Therapie mit häufigen Krankenhausbesuchen mit Dauer von vielen Stunden verbunden ist.

Neue Moleküle zur Behandlung der Bi-allelischen Hypercholesterinämie (BiFH)

Lomitapid: Lomitapid ist bisher für Kinder und Jugendliche nicht zugelassen, vereinzelt wurde es bereits im Rahmen eines «compassionate use» eingesetzt. Eine Zulassung im Kindesalter wird in naher Zukunft erwartet.

Mipomersen: Die EMA bewertete das Kosten-Nutzen-Risiko als jedoch ungünstig und hat Mipomersen nicht zugelassen.

*Ein ausführlicher Hintergrundtext zu **Bi-allelische Hypercholesterolämie (BiFH)** findet sich in der Langfassung der Leitlinie (https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/027-068).*

Tabelle 9: Übersicht über die Zulassungsbedingungen wichtiger bei FH im Kindes- und Jugendalter eingesetzter Medikamente

Wirkstoff	Medikamentenklasse	Indikation	Zulassung EU	Zulassung CH
Pravastatin	Niedrigwirksames Statin	HeHF	ab 8 Jahren	Ab 8 Jahren
Simvastatin	Mittelwirksames Statin	HeHF	ab 10 Jahren, **aber**: Jungen: ab Tanner II Mädchen: min. 1 Jahr nach Menarche	Ab 10 Jahren, aber: Jungen: ab Tanner II Mädchen: min. 1 Jahr nach Menarche

Wirkstoff	Medikamentenklasse	Indikation	Zulassung EU	Zulassung CH
Rosuvastatin	Hochwirksames Statin	HeHF/BiHF	ab 6 Jahren	Ab 10 Jahren
Atorvastatin	Hochwirksames Statin	HeHF/BiHF	ab 10 Jahren	Ab 10 Jahren
Ezetimib	Ezetimib	HeHF/BiHF	ab 6 Jahren	Ab 10 Jahren
Alirocumab	PCSK9-Hemmer	HeHF/BiHF	ab 8 Jahren	Ab 8 Jahren
Evolocumab	PCSK9-Hemmer	HeHF/BiHF	Ab 10 Jahren	Ab 10 Jahren
Evinacumab	ANGPTL3-Inhibitor	BiHF	Ab 6 Monaten	Nicht zugelassen
Lomitapid	Lomitapid	BiHF	Ab 18 Jahren, Zulassung ab 5 Jahren in naher Zukunft erwartet	Nicht zugelassen

Quelle: *https://www.ema.europa.eu/en/medicines*, *https://www.swissmedic.ch/swissmedic/de/home/humanarzneimittel.html*, letzter Zugriff am 24.10.2025

5.3. Multifaktorielle Dyslipidämie (MFD)

5.3	Empfehlung	Neu (2025)
Experten-konsens (EK)	***Bei Kindern/Jugendlichen mit MFD kann nach Ausschöpfung der Maßnahmen für einen gesunden Lebensstil und Behandlung von sekundären Lipidstörungen bei persistierender Erhöhung von LDL-C >4,1 mmol/L (>160 mg/dL) mit oder ohne begleitender Hypertriglyzeridämie eine medikamentöse Behandlung mit Statinen und/oder Ezetimib analog zu den Empfehlungen zur Behandlung der HeFH (siehe oben) erwogen werden.*** Konsensstärke: Konsens mit 88% Zustimmung der Stimmberechtigten (7 Zustimmungen von 8 Delegierten ohne Interessenkonflikte; 13 Zustimmungen von 14 Delegierten mit und ohne Interessenkonflikte; 2 Enthaltungen) ***Zielwert ist ein LDL-C <3.5 mmol/L (<135 mg/dL).*** ***Bei ausgeprägter Hypertriglyzeridämie (z.B. >6,78 mmol/L [600 mg/dL]) kann eine Behandlung mit Fibraten erwogen werden.*** Konsensstärke: starker Konsens mit 100% Zustimmung der Stimmberechtigten (7 Zustimmungen von 7 Delegierten ohne Interessenkonflikte; 14 Zustimmungen von 14 Delegierten mit und ohne Interessenkonflikte; 2 Enthaltungen)	

Hintergrundtext zur Empfehlung 5.3

Für Kinder und Jugendlichen mit multifaktorieller, nicht-genetischer Dyslipidämie ohne zusätzliche Risikofaktoren oder ohne ausgeprägte Lipiderhöhung ist also der Nutzen einer frühen medikamentösen Therapie nicht belegt. Im Vordergrund steht eine

Gesundheitsverhaltens- und Lebensstilberatung für Kinder/Jugendliche mit MFD. Diese umfasst eine ausgewogene, gesundheitsförderliche Ernährung, regelmäßige körperliche Aktivität, eine Begrenzung sitzender Tätigkeiten sowie Nichtrauchen (s. **Kapitel 4.1.2**, Behandlungsalgorithmus für MFD) (*207-210*).

MFD mit persistierender erhöhter LDL-C mit oder ohne begleitende Hypertriglyzeridämie

Nach Ausschöpfung der Lebensstilmaßnahmen kann bei Kindern und Jugendlichen mit MFD und persistierend erhöhtem LDL-C > 4,1 mmol/L (> 160 mg/dL) eine pharmakologische Therapie erwogen werden (*186*). Voraussetzung hierfür ist stets, dass sekundäre Ursachen einer Hypercholesterinämie (vgl. **Kapitel 2.3, Tabelle 3**) ausgeschlossen wurden (*186*). Vor Einleitung einer medikamentösen Behandlung einer MFD wird die Vorstellung in einer spezialisierten pädiatrischen Lipidambulanz empfohlen (*210*, *211*).

Das primäre Ziel einer medikamentösen Therapie bei MFD mit persistierend deutlich erhöhter LDL-C-Konzentration ist die Senkung des LDL-C-Spiegels. Statine stellen hierbei die Therapie der ersten Wahl dar und zeigen kurz- bis mittelfristig ein günstiges Sicherheitsprofil (s. **Kapitel 5.1.2**). Neben den Statinen weist die verfügbare Evidenz auf eine konsistente lipidsenkende Wirkung von Ezetimib mit günstigem Sicherheitsprofil bei pädiatrischer HeFH über einen kurzen Beobachtungszeitraum hin (s. **Kapitel 5.1.3**). Im Falle einer begleitend bestehenden Hypertriglyzeridämie wird diese als zusätzlicher Risikofaktor für kardiovaskuläre Erkrankungen angesehen (*208*). Obwohl Statine und Ezetimib primär auf die Senkung des LDL-C abzielen, trägt die damit begleitend erzielte Triglyzeridreduktion indirekt zur Verringerung des Gesamtrisikos bei, selbst wenn Triglyzeride nicht das unmittelbare Therapieziel darstellen (*157*, *208*, *209*).

In Übereinstimmung mit internationalen Leitlinien (*186*, *210*, *211*) erkennt die Leitliniengruppe an, dass die Evidenzlage zur medikamentösen Behandlung von MFD im Kindes- und Jugendalter derzeit unzureichend ist. Eine medikamentöse Therapie mit Statinen und/oder Ezetimib analog zu den Empfehlungen zur Behandlung der HeFH kann im Fall trotz adäquater Lebensstilmaßnahmen persistierend stark erhöhter LDL-C-Werte (LDL-C > 4,1 mmol/L [> 160 mg/dL]) nach Rücksprache mit einem pädiatrischen Lipidstoffwechsel-Spezialisten erwogen werden.

MFD mit ausgeprägter Hypertriglyzeridämie

Die Behandlung von Hypertriglyzeridämien ist komplex und hängt von der Ätiologie, den Begleiterkrankungen und dem Schweregrad ab. In einem ersten Schritt sind sekundäre Ursachen auszuschließen (s. **Tabelle 5**). Wie bei allen Dyslipidämien, die bei Jugendlichen auftreten, sind Änderungen des Lebensstils in den Bereichen Ernährung und körperliche Aktivität wesentlich (s. **Kapitel 4.1.2**). Die Behandlung von Risikofaktoren, z. B. die Gewichtsreduktion bei Jugendlichen mit Adipositas und die Aufrechterhaltung der Euglykämie bei Diabetikern, ist von wesentlicher Bedeutung.

Bei mäßiger Hypertriglyzeridämie kann ein Statin oder Fibrat (das allerdings nicht für Jugendliche unter 18 Jahren zugelassen ist) in Betracht gezogen werden (*212*). Statine haben

nur eine geringe TG-senkende Wirkung und sollten nicht als primäre Behandlungsform bei isolierter Hypertriglyzeridämie eingesetzt werden (213, 214). Liegen gleichzeitig erhöhte TG- und LDL-C-Werte vor (wie bei familiärer kombinierter Hyperlipidämie [FCHL]), ist das primäre Behandlungsziel die LDL-C-Reduktion, um das Risiko einer vorzeitigen kardiovaskulären Erkrankung zu verringern. Liegt der LDL-C-Wert > 4,14 mmol/L (> 160 mg/dL), kann eine Behandlung mit einem Statin erwogen werden (215, 216), mit einem Behandlungsziel von LDL-C < 3.5 mmol/L (< 135 mg/dL) (s. Abschnitt „*MFD mit persistierender erhöhter LDL-C mit oder ohne begleitende Hypertriglyzeridämie*“). Ein sekundäres Behandlungsziel ist die Senkung des Non-HDL-C auf < 3,75 mmol/L (< 145 mg/dL).

Zum Einsatz von Fibraten bei FH wurde im Abschnitt 5.1.6. Stellung genommen. Wenn sehr hohe Triglyzeridwerte vorliegen (z.B. > 6,78 mmol/L [> 600 mg/dL]), kann der Einsatz von Fibraten (Gemfibrozil, Bezafibrat und Fenofibrat) erwogen werden (217). Fibrate sind nicht für die Verwendung bei Kindern und Jugendlichen zugelassen, werden aber in bestimmten Fällen «off label» eingesetzt. Der off-Label-Gebrauch von Fibraten bedarf einer kritischen Abwägung von möglichem Nutzen und Risiken und erfordert das Einverständnis der Sorgeberechtigten und, je nach Alter, der Patienten mit schriftlicher Dokumentation in der Patientenakte. Im Allgemeinen werden Fibrate gut vertragen; zu den seltenen Nebenwirkungen gehören Dyspepsie, Durchfall, ein Anstieg der Transaminasen, Cholezystolithiasis und tiefe Venenthrombosen. Daten für die Pädiatrie gibt es nur aus einem kleinen RCT und aus Fallserien, die eine Senkung der TG-Werte um bis zu 54% berichten, wobei Daten zur langfristigen Sicherheit und zur Beeinflussung des kardiovaskulären Risikos nicht vorliegen (63, 218-220).

*Ein ausführlicher **Hintergrundtext zur Empfehlung 5.3** findet sich in der Langfassung der Leitlinie (https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/027-068).*

5.4. Neue Moleküle zur Behandlung der Erhöhung von Lp(a)

Pelacarsen: Die Behandlung von Erwachsenen mit erhöhtem Lp(a) wird aktuell evaluiert (NCT06813911). Zum Einsatz bei Kindern liegen keine Daten vor.

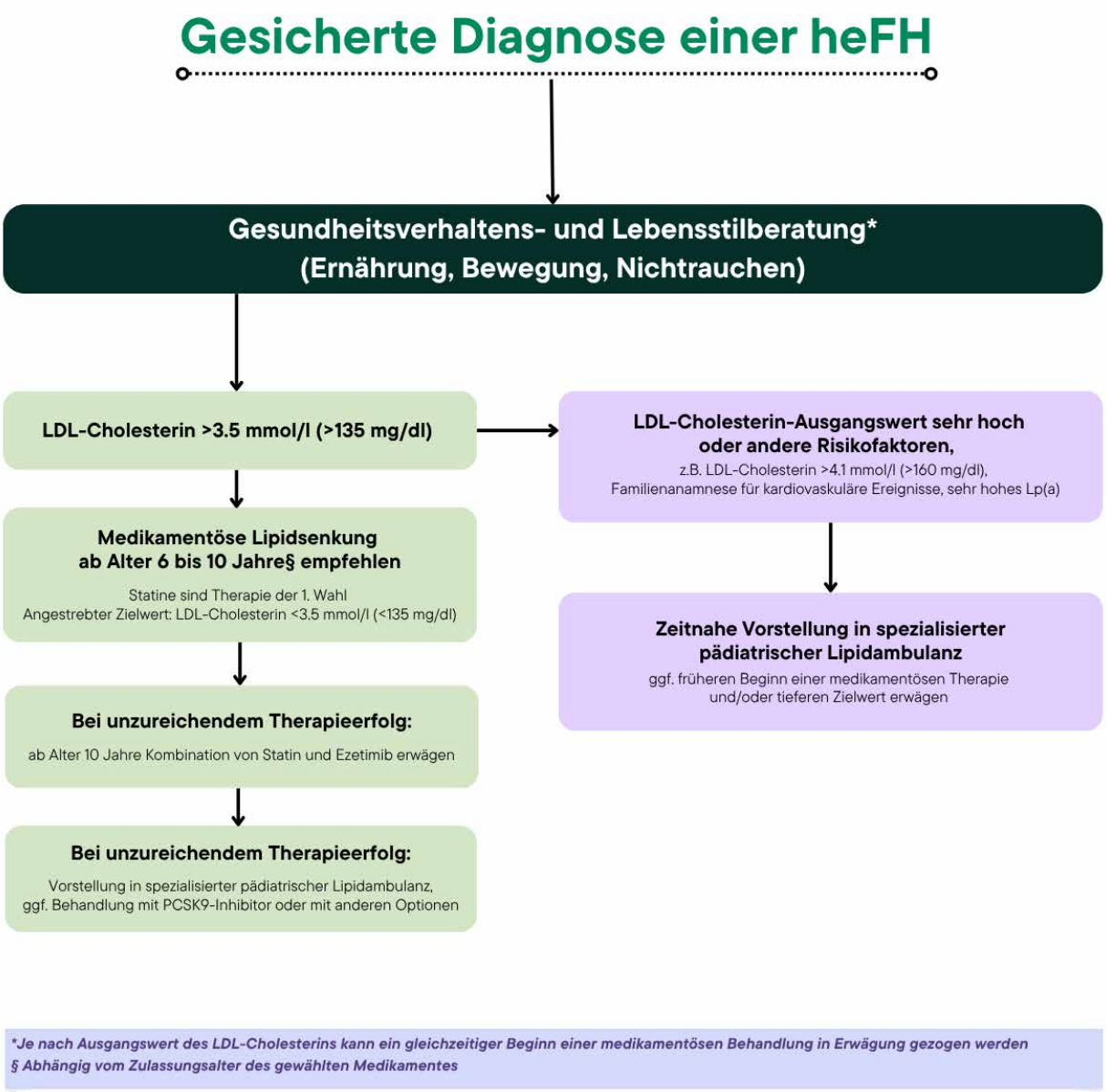


Abbildung 1: Behandlungsalgorithmus für HeFH mit gesicherter Diagnose

(basiert auf die Empfehlungen: 4.1.1, 4.2.2.1, 4.2.2.2, 5.1.1.1, 5.1.1.2, 5.1.2.1, 5.1.3.2, 5.1.4)

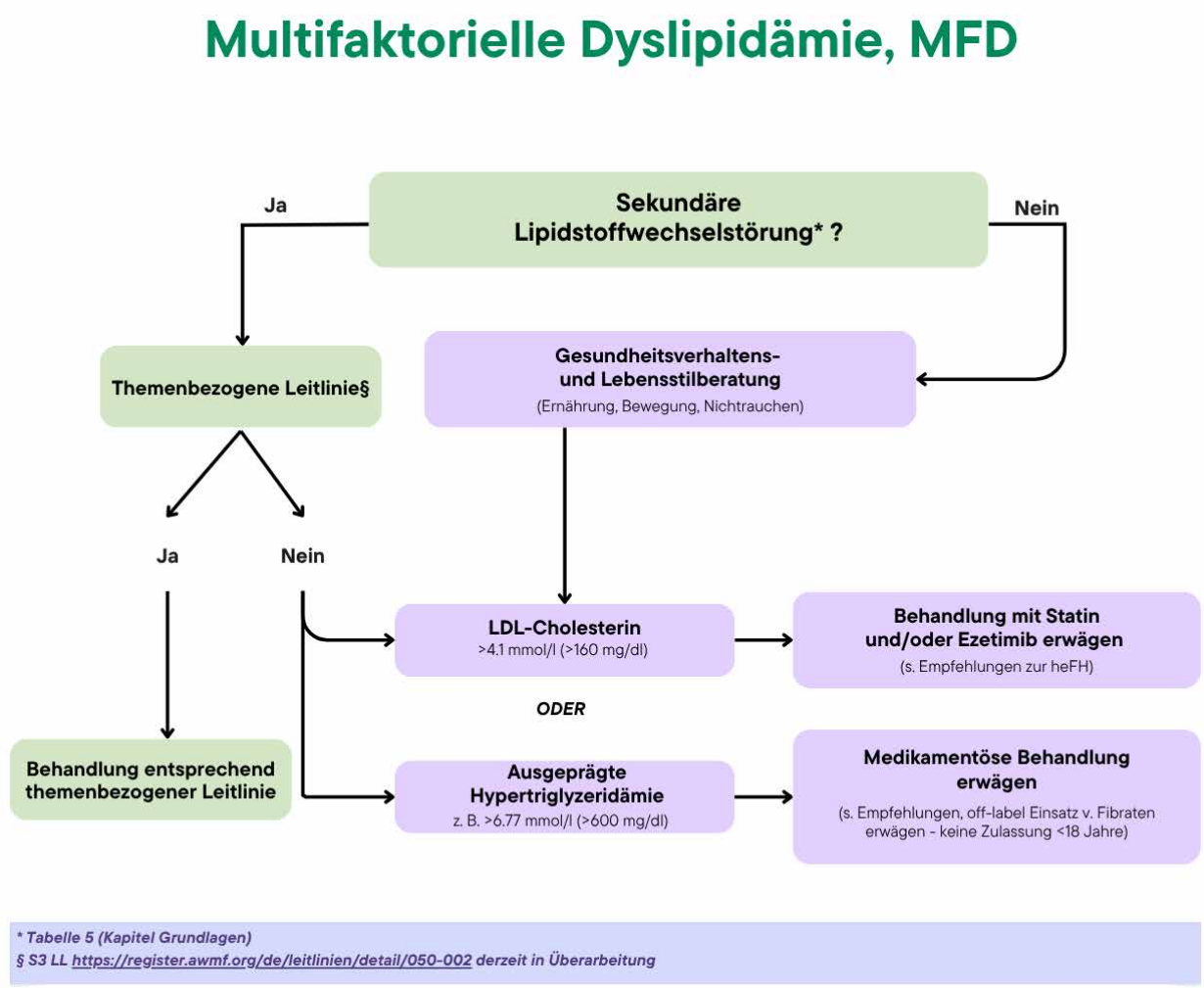


Abbildung 2: Behandlungsalgorithmus für multifaktorielle Dyslipidämie (MFD)

(basiert auf die Empfehlungen: 4.1.2, 4.2.2.1, 4.2.2.2, 5.2.1)

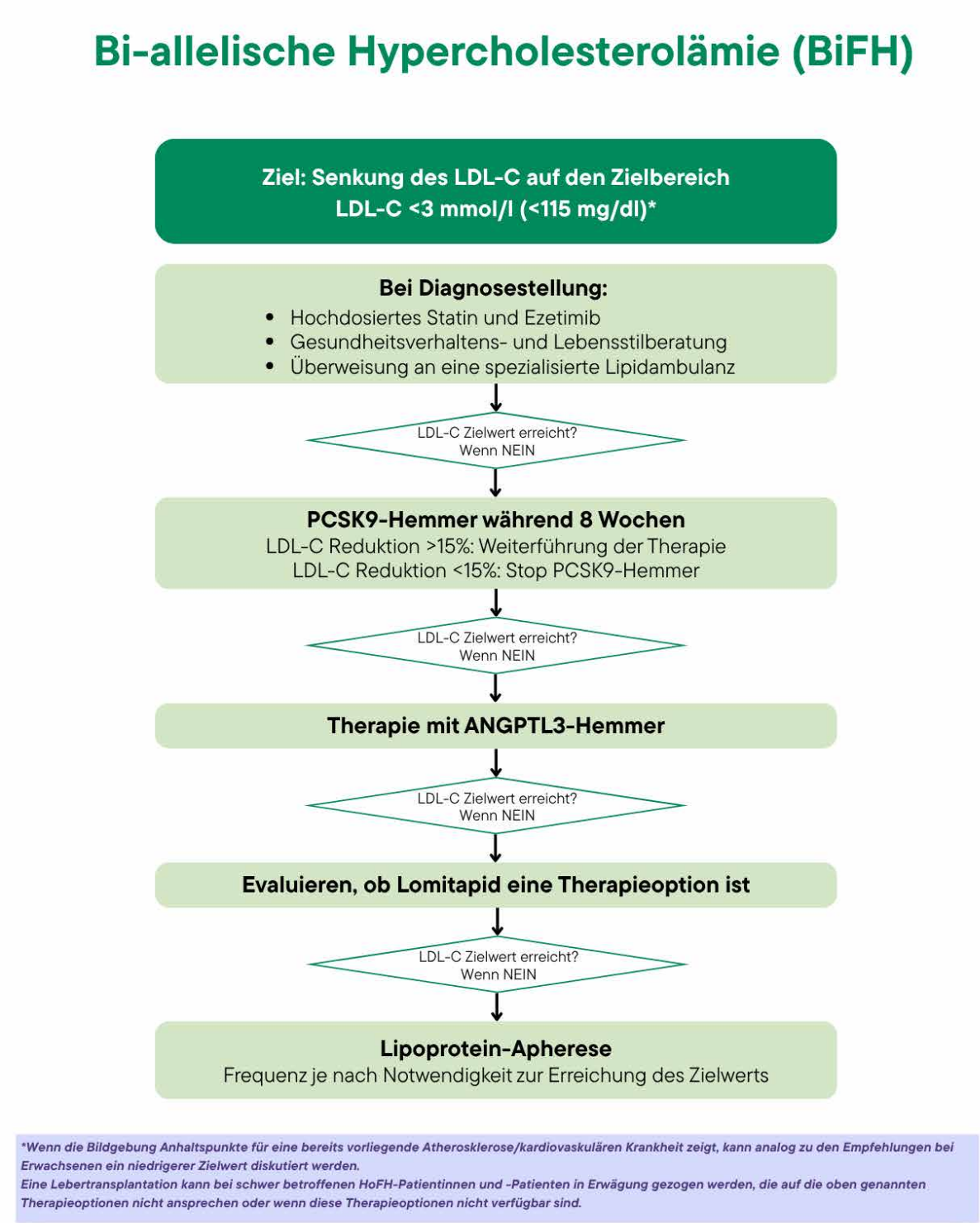


Abbildung 3: Behandlungsalgorithmus für Bi-allelische Hypercholesterinämie (BiFH) nach Cuchel et al. (64)

(basiert auf die Empfehlung 5.1.9)

Anhang

Versionsnummer:	2.1.
Erstveröffentlichung:	YYYY/MM/DD
Überarbeitung von:	YYYY/MM/DD
Nächste Überprüfung geplant:	YYYY/MM/DD

Die AWMF erfasst und publiziert die Leitlinien der Fachgesellschaften mit größtmöglicher Sorgfalt - dennoch kann die AWMF für die Richtigkeit des Inhalts keine Verantwortung übernehmen. **Insbesondere bei Dosierungsangaben sind stets die Angaben der Hersteller zu beachten!**

Autorisiert für elektronische Publikation: AWMF online

Literaturverzeichnis

1. AWMF AdWMFe. AWMF-Regelwerk Leitlinien 2023 [Available from: https://www.awmf.org/regelwerk/.

2. Schwab KO, Doerfer J. Pädiatrische Fettstoffwechselstörungen und Atheroskleroserisiko – kompakt. 1 ed: Springer Berlin, Heidelberg; 2022 12.07.2022. XIV, 226 p.

3. Beheshti SO, Madsen CM, Varbo A, Nordestgaard BG. Worldwide Prevalence of Familial Hypercholesterolemia: Meta-Analyses of 11 Million Subjects. J Am Coll Cardiol. 2020;75(20):2553-66.

4. Wiegman A, Gidding SS, Watts GF, Chapman MJ, Ginsberg HN, Cuchel M, et al. Familial hypercholesterolaemia in children and adolescents: gaining decades of life by optimizing detection and treatment. Eur Heart J. 2015;36(36):2425-37.

5. NICE. Familial hypercholesterolaemia: identification and management: Evidence reviews for case-finding, diagnosis and statin monotherapy. NICE Evidence Reviews Collection. London: National Institute for Health and Care Excellence (NICE) Copyright © NICE 2017.; 2017.

6. NICE. Familial hypercholesterolaemia: identification and management. Clinical guideline. Reference number:CG71. London: National Institute for Health and Care Excellence (NICE) Copyright © NICE 2019.; 2019 [updated 04 October 2019. Available from: www.nice.org.uk/guidance/cg71.

7. Taylor CJ, Olpin S, Rattenbury J, Whippey A, Lunt C, Beckles-Willson N, et al. Familial hypercholesterolaemia: pilot study to identify children at risk. J Clin Pathol. 1993;46(8):730-3.

8. Lee WK, Haddad L, Macleod MJ, Dorrance AM, Wilson DJ, Gaffney D, et al. Identification of a common low density lipoprotein receptor mutation (C163Y) in the west of Scotland. J Med Genet. 1998;35(7):573-8.

9. Bhatnagar D, Morgan J, Siddiq S, Mackness MI, Miller JP, Durrington PN. Outcome of case finding among relatives of patients with known heterozygous familial hypercholesterolaemia. Bmj. 2000;321(7275):1497-500.

10. Umans-Eckenhausen MA, Defesche JC, Sijbrands EJ, Scheerder RL, Kastelein JJ. Review of first 5 years of screening for familial hypercholesterolaemia in the Netherlands. Lancet. 2001;357(9251):165-8.

11. Vergotine J, Thiart R, Kotze MJ. Clinical versus molecular diagnosis of heterozygous familial hypercholesterolaemia in the diverse South African population. S Afr Med J. 2001;91(12):1053-9.

12. Umans-Eckenhausen MA, Sijbrands EJ, Kastelein JJ, Defesche JC. Low-density lipoprotein receptor gene mutations and cardiovascular risk in a large genetic cascade screening population. Circulation. 2002;106(24):3031-6.

13. Van Maarle MC, Stouthard ME, Marang-Van De Mheen PJ, Klazinga NS, Bonsel GJ. Follow up after a family based genetic screening programme for familial hypercholesterolaemia: is screening alone enough? Bmj. 2002;324(7350):1367-8.

14. Thorsson B, Sigurdsson G, Gudnason V. Systematic family screening for familial hypercholesterolemia in Iceland. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2003;23(2):335-8.

15. Leren TP, Finborud TH, Manshaus TE, Ose L, Berge KE. Diagnosis of familial hypercholesterolemia in general practice using clinical diagnostic criteria or genetic testing as part of cascade genetic screening. Community Genet. 2008;11(1):26-35.

16. Hadfield SG, Horara S, Starr BJ, Yazdgerdi S, Marks D, Bhatnagar D, et al. Family tracing to identify patients with familial hypercholesterolaemia: the second audit of the Department of Health Familial Hypercholesterolaemia Cascade Testing Project. Ann Clin Biochem. 2009;46(Pt 1):24-32.

17. Muir LA, George PM, Laurie AD, Reid N, Whitehead L. Preventing cardiovascular disease: a review of the effectiveness of identifying the people with familial hypercholesterolaemia in New Zealand. N Z Med J. 2010;123(1326):97-102.

18. Bell DA, Pang J, Burrows S, Bates TR, van Bockxmeer FM, Hooper AJ, et al. Effectiveness of genetic cascade screening for familial hypercholesterolaemia using a centrally co-ordinated clinical service: an Australian experience. Atherosclerosis. 2015;239(1):93-100.

19. Jannes CE, Santos RD, de Souza Silva PR, Turolla L, Gagliardi AC, Marsiglia JD, et al. Familial hypercholesterolemia in Brazil: cascade screening program, clinical and genetic aspects. Atherosclerosis. 2015;238(1):101-7.

20. Marks D, Thorogood M, Neil SM, Humphries SE, Neil HA. Cascade screening for familial hypercholesterolaemia: implications of a pilot study for national screening programmes. J Med Screen. 2006;13(3):156-9.

21. Lozano P, Henrikson NB, Dunn J, Morrison CC, Nguyen M, Blasi PR, et al. Lipid Screening in Childhood and Adolescence for Detection of Familial Hypercholesterolemia: Evidence Report and Systematic Review for the US Preventive Services Task Force. JAMA : the journal of the American Medical Association. 2016;316(6):645-55.

22. Lozano P, Henrikson NB, Morrison CC, Dunn J, Nguyen M, Blasi PR, et al. Lipid Screening in Childhood and Adolescence for Detection of Multifactorial Dyslipidemia: Evidence Report and Systematic Review for the US Preventive Services Task Force. JAMA. 2016;316(6):634-44.

23. Smith AJ, Turner EL, Kinra S. Universal Cholesterol Screening in Childhood: A Systematic Review. Acad Pediatr. 2016;16(8):716-25.

24. Guirguis-Blake JM, Evans CV, Coppola EL, Redmond N, Perdue LA. Screening for Lipid Disorders in Children and Adolescents: Updated Evidence Report and Systematic Review for the US Preventive Services Task Force. JAMA. 2023;330(3):261-74.

25. Qureshi N, Da Silva MLR, Abdul-Hamid H, Weng SF, Kai J, Leonardi-Bee J. Strategies for screening for familial hypercholesterolaemia in primary care and other community settings. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2021(10).

26. IQWiG. Institute for Quality and Efficiency in Health Care: Extracts. Screening for familial hypercholesterolaemia in children and adolescents: IQWiG Reports – Commission No S24-01. Cologne (Germany): Institute for Quality and Efficiency in Health Care (IQWiG); 2024.

27. Kinnear FJ, Lithander FE, Searle A, Bayly G, Wei C, Stensel DJ, et al. Reducing cardiovascular disease risk among families with familial hypercholesterolaemia by improving diet and physical activity: a randomised controlled feasibility trial. BMJ Open. 2020;10(12):e044200.

28. Shannon BM, Tershakovec AM, Martel JK, Achterberg CL, Cortner JA, Smiciklas-Wright HS, et al. Reduction of elevated LDL-cholesterol levels of 4- to 10-year-old children through home-based dietary education. Pediatrics. 1994;94(6 Pt 1):923-7.

29. The Writing Group for the DISC Collaborative Research Group. Efficacy and safety of lowering dietary intake of fat and cholesterol in children with elevated low-density lipoprotein cholesterol. The Dietary Intervention Study in Children (DISC). The Writing Group for the DISC Collaborative Research Group. Jama. 1995;273(18):1429-35.

30. Obarzanek E, Kimm SY, Barton BA, Van Horn LL, Kwiterovich PO, Jr., Simons-Morton DG, et al. Long-term safety and efficacy of a cholesterol-lowering diet in children with elevated low-density lipoprotein cholesterol: seven-year results of the Dietary Intervention Study in Children (DISC). Pediatrics. 2001;107(2):256-64.

31. Amundsen AL, Ose L, Nenseter MS, Ntanios FY. Plant sterol ester-enriched spread lowers plasma total and LDL cholesterol in children with familial hypercholesterolemia. Am J Clin Nutr. 2002;76(2):338-44.

32. de Jongh S, Vissers MN, Rol P, Bakker HD, Kastelein JJ, Stroes ES. Plant sterols lower LDL cholesterol without improving endothelial function in prepubertal children with familial hypercholesterolaemia. J Inherit Metab Dis. 2003;26(4):343-51.

33. Gylling H, Siimes MA, Miettinen TA. Sitostanol ester margarine in dietary treatment of children with familial hypercholesterolemia. J Lipid Res. 1995;36(8):1807-12.

34. Engler MM, Engler MB, Malloy MJ, Paul SM, Kulkarni KR, Mietus-Snyder ML. Effect of docosahexaenoic acid on lipoprotein subclasses in hyperlipidemic children (the EARLY study). Am J Cardiol. 2005;95(7):869-71.

35. Wong H, Chahal N, Manlhiot C, Niedra E, McCrindle BW. Flaxseed in pediatric hyperlipidemia: a placebo-controlled, blinded, randomized clinical trial of dietary flaxseed supplementation for children and adolescents with hypercholesterolemia. JAMA Pediatr. 2013;167(8):708-13.

36. Gidding SS, Prospero C, Hossain J, Zappalla F, Balagopal PB, Falkner B, et al. A double-blind randomized trial of fish oil to lower triglycerides and improve cardiometabolic risk in adolescents. J Pediatr. 2014;165(3):497-503.e2.

37. Verduci E, Agostoni C, Radaelli G, Banderali G, Riva E, Giovannini M. Blood lipids profile in hyperlipidemic children undergoing different dietary long chain polyunsaturated supplementations: a preliminary clinical trial. Int J Food Sci Nutr. 2014;65(3):375-9.

38. Dennison BA, Levine DM. Randomized, double-blind, placebo-controlled, two-period crossover clinical trial of psyllium fiber in children with hypercholesterolemia. J Pediatr. 1993;123(1):24-9.

39. Del Bo C, Deon V, Abello F, Massini G, Porrini M, Riso P, et al. Eight-week hempseed oil intervention improves the fatty acid composition of erythrocyte phospholipids and the omega-3 index, but does not affect the lipid profile in children and adolescents with primary hyperlipidemia. Food Res Int. 2019;119:469-76.

40. Deon V, Del Bo C, Guaraldi F, Abello F, Belviso S, Porrini M, et al. Effect of hazelnut on serum lipid profile and fatty acid composition of erythrocyte phospholipids in children and adolescents with primary hyperlipidemia: A randomized controlled trial. Clin Nutr. 2018;37(4):1193-201.

41. Guardamagna O, Abello F, Cagliero P, Visioli F. Could dyslipidemic children benefit from glucomannan intake? Nutrition. 2013;29(7-8):1060-5.

42. Guardamagna O, Amaretti A, Puddu PE, Raimondi S, Abello F, Cagliero P, et al. Bifidobacteria supplementation: effects on plasma lipid profiles in dyslipidemic children. Nutrition. 2014;30(7-8):831-6.

43. Martino F, Martino E, Morrone F, Carnevali E, Forcone R, Niglio T. Effect of dietary supplementation with glucomannan on plasma total cholesterol and low density lipoprotein cholesterol in hypercholesterolemic children. Nutr Metab Cardiovasc Dis. 2005;15(3):174-80.

44. Luirink IK, Wiegman A, Kusters DM, Hof MH, Groothoff JW, de Groot E, et al. 20-Year Follow-up of Statins in Children with Familial Hypercholesterolemia. N Engl J Med. 2019;381(16):1547-56.

45. IQWiG IfQuWiG. Screening zur Früherkennung einer familiären Hypercholesterinämie bei Kindern und Jugendlichen; Rapid Report [online]. 2024.

46. Braamskamp MJ, Stefanutti C, Langslet G, Drogari E, Wiegman A, Hounslow N, et al. Efficacy and Safety of Pitavastatin in Children and Adolescents at High Future Cardiovascular Risk. J Pediatr. 2015;167(2):338-43.e5.

47. Clauss SB, Holmes KW, Hopkins P, Stein E, Cho M, Tate A, et al. Efficacy and safety of lovastatin therapy in adolescent girls with heterozygous familial hypercholesterolemia. Pediatrics. 2005;116(3):682-8.

48. de Jongh S, Ose L, Szamosi T, Gagné C, Lambert M, Scott R, et al. Efficacy and safety of statin therapy in children with familial hypercholesterolemia: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial with simvastatin. Circulation. 2002;106(17):2231-7.

49. Knipscheer HC, Boelen CC, Kastelein JJ, van Diermen DE, Groenemeijer BE, van den Ende A, et al. Short-term efficacy and safety of pravastatin in 72 children with familial hypercholesterolemia. Pediatr Res. 1996;39(5):867-71.

50. McCrindle BW, Ose L, Marais AD. Efficacy and safety of atorvastatin in children and adolescents with familial hypercholesterolemia or severe hyperlipidemia: a multicenter, randomized, placebo-controlled trial. J Pediatr. 2003;143(1):74-80.

51. Stein EA, Illingworth DR, Kwiterovich PO, Jr., Liacouras CA, Siimes MA, Jacobson MS, et al. Efficacy and safety of lovastatin in adolescent males with heterozygous familial hypercholesterolemia: a randomized controlled trial. Jama. 1999;281(2):137-44.

52. Wiegman A, Hutten BA, de Groot E, Rodenburg J, Bakker HD, Büller HR, et al. Efficacy and safety of statin therapy in children with familial hypercholesterolemia: a randomized controlled trial. Jama. 2004;292(3):331-7.

53. Avis HJ, Hutten BA, Gagné C, Langslet G, McCrindle BW, Wiegman A, et al. Efficacy and safety of rosuvastatin therapy for children with familial hypercholesterolemia. J Am Coll Cardiol. 2010;55(11):1121-6.

54. Couture P, Brun LD, Szots F, Lelièvre M, Gaudet D, Després JP, et al. Association of specific LDL receptor gene mutations with differential plasma lipoprotein response to simvastatin in young French Canadians with heterozygous familial hypercholesterolemia. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 1998;18(6):1007-12.

55. Vuorio A, Kuoppala J, Kovanen PT, Humphries SE, Tonstad S, Wiegman A, et al. Statins for children with familial hypercholesterolemia. Cochrane Database Syst Rev. 2019;2019(11).

56. Kusters DM, Caceres M, Coll M, Cuffie C, Gagné C, Jacobson MS, et al. Efficacy and safety of ezetimibe monotherapy in children with heterozygous familial or nonfamilial hypercholesterolemia. J Pediatr. 2015;166(6):1377-84.e1-3.

57. van der Graaf A, Cuffie-Jackson C, Vissers MN, Trip MD, Gagné C, Shi G, et al. Efficacy and safety of coadministration of ezetimibe and simvastatin in adolescents with heterozygous familial hypercholesterolemia. J Am Coll Cardiol. 2008;52(17):1421-9.

58. Santos RD, Ruzza A, Hovingh GK, Wiegman A, Mach F, Kurtz CE, et al. Evolocumab in Pediatric Heterozygous Familial Hypercholesterolemia. N Engl J Med. 2020;383(14):1317-27.

59. Santos RD, Wiegman A, Caprio S, Cariou B, Averna M, Poulouin Y, et al. Alirocumab in Pediatric Patients With Heterozygous Familial Hypercholesterolemia A Randomized Clinical Trial. JAMA pediatrics. 2024.

60. Tonstad S, Knudtzon J, Sivertsen M, Refsum H, Ose L. Efficacy and safety of cholestyramine therapy in peripubertal and prepubertal children with familial hypercholesterolemia. J Pediatr. 1996;129(1):42-9.

61. Tonstad S, Sivertsen M, Aksnes L, Ose L. Low dose colestipol in adolescents with familial hypercholesterolaemia. Arch Dis Child. 1996;74(2):157-60.

62. Stein EA, Marais AD, Szamosi T, Raal FJ, Schurr D, Urbina EM, et al. Colesevelam hydrochloride: efficacy and safety in pediatric subjects with heterozygous familial hypercholesterolemia. J Pediatr. 2010;156(2):231-6.e1-3.

63. Wheeler KA, West RJ, Lloyd JK, Barley J. Double blind trial of bezafibrate in familial hypercholesterolaemia. Arch Dis Child. 1985;60(1):34-7.

64. Cuchel M, Raal FJ, Hegele RA, Al-Rasadi K, Arca M, Averna M, et al. 2023 Update on European Atherosclerosis Society Consensus Statement on Homozygous Familial Hypercholesterolaemia: new treatments and clinical guidance. Eur Heart J. 2023;44(25):2277-91.

65. Koletzko B. Störungen des Lipid- und Lipoproteinstoffwechsels. In: Reinhardt D, Nicolai T, Zimmer KP, editors. Therapie der Krankheiten im Kindes- und Jugendalter. 9. Auflage ed. Berlin: Springer Verlag; 2014.

66. Feingold K. Introduction to Lipids and Lipoproteins. . Feingold KR, Ahmed SF, Anawalt B, et al, editors Endotext [Internet] South Dartmouth (MA): MDTextcom, Inc; 2000- 2024.

67. Daniels SR, Greer FR, Committee on N. Lipid screening and cardiovascular health in childhood. Pediatrics. 2008;122(1):198-208.

68. Linsel-Nitschke P, Götz A, Erdmann J, Braenne I, Braund P, Hengstenberg C, et al. Lifelong reduction of LDL-cholesterol related to a common variant in the LDL-receptor gene decreases the risk of coronary artery disease--a Mendelian Randomisation study. PLoS One. 2008;3(8):e2986.

69. Mortensen MB, Dzaye O, Botker HE, Jensen JM, Maeng M, Bentzon JF, et al. Low-Density Lipoprotein Cholesterol Is Predominantly Associated With Atherosclerotic Cardiovascular Disease Events in Patients With Evidence of Coronary Atherosclerosis: The Western Denmark Heart Registry. Circulation. 2023;147(14):1053-63.

70. Ference BA, Ginsberg HN, Graham I, Ray KK, Packard CJ, Bruckert E, et al. Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease. 1. Evidence from genetic,

epidemiologic, and clinical studies. A consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel. Eur Heart J. 2017;38(32):2459-72.

71. Yi SW, Park SJ, Yi JJ, Ohrr H, Kim H. High-density lipoprotein cholesterol and all-cause mortality by sex and age: a prospective cohort study among 15.8 million adults. Int J Epidemiol. 2021;50(3):902-13.

72. Trimarco V, Izzo R, Morisco C, Mone P, Virginia Manzi M, Falco A, et al. High HDL (High-Density Lipoprotein) Cholesterol Increases Cardiovascular Risk in Hypertensive Patients. Hypertension. 2022;79(10):2355-63.

73. Hirata A, Sugiyama D, Watanabe M, Tamakoshi A, Iso H, Kotani K, et al. Association of extremely high levels of high-density lipoprotein cholesterol with cardiovascular mortality in a pooled analysis of 9 cohort studies including 43,407 individuals: The EPOCH-JAPAN study. J Clin Lipidol. 2018;12(3):674-84.e5.

74. Madsen CM, Varbo A, Nordestgaard BG. Extreme high high-density lipoprotein cholesterol is paradoxically associated with high mortality in men and women: two prospective cohort studies. Eur Heart J. 2017;38(32):2478-86.

75. Liu C, Dhindsa D, Almuwaqqat Z, Ko YA, Mehta A, Alkhoder AA, et al. Association Between High-Density Lipoprotein Cholesterol Levels and Adverse Cardiovascular Outcomes in High-risk Populations. JAMA Cardiol. 2022;7(7):672-80.

76. Mørland JG, Magnus P, Vollset SE, Leon DA, Selmer R, Tverdal A. Associations between serum high-density lipoprotein cholesterol levels and cause-specific mortality in a general population of 345 000 men and women aged 20-79 years. Int J Epidemiol. 2023;52(4):1257-67.

77. Zhang G, Guo J, Jin H, Wei X, Zhu X, Jia W, et al. Association between extremely high-density lipoprotein cholesterol and adverse cardiovascular outcomes: a systematic review and meta-analysis. Front Cardiovasc Med. 2023;10:1201107.

78. Wu F, Juonala M, Jacobs DR, Jr., Daniels SR, Kahonen M, Woo JG, et al. Childhood Non-HDL Cholesterol and LDL Cholesterol and Adult Atherosclerotic Cardiovascular Events. Circulation. 2024;149(3):217-26.

79. Laufs U. Kardiovaskuläre Prävention: Neues zum Lipoprotein (a). Dtsch Arztebl International. 2024;121(5):A-316.

80. Kronenberg F, Mora S, Stroes ESG, Ference BA, Arsenault BJ, Berglund L, et al. Lipoprotein(a) in atherosclerotic cardiovascular disease and aortic stenosis: a European Atherosclerosis Society consensus statement. Eur Heart J. 2022;43(39):3925-46.

81. Drakopoulou M, Toutouzas K, Stefanadis C. Novel pharmacotherapies of familial hyperlipidemia. Pharmacol Ther. 2013;139(3):301-12.

82. Expert Panel on Integrated Guidelines for Cardiovascular H, Risk Reduction in C, Adolescents, National Heart L, Blood I. Expert panel on integrated guidelines for cardiovascular health and risk reduction in children and adolescents: summary report. Pediatrics. 2011;128 Suppl 5:S213-56.

83. Wiegman A, Gidding SS, Watts GF, Chapman MJ, Ginsberg HN, Cuchel M, et al. Familial hypercholesterolaemia in children and adolescents: gaining decades of life by optimizing detection and treatment. Eur Heart J. 2015;36(36):2425-37.

84. Berge KE. Sitosterolemia: a gateway to new knowledge about cholesterol metabolism. Ann Med. 2003;35(7):502-11.

85. Truthmann J, Schienkiewitz A, Kneuer A, Du Y, Scheidt-Nave C. Tracking of serum lipids from prepuberty to young adulthood: results from the KiGGS cohort study. Lipids Health Dis. 2024;23(1):421.

86. Saeed A, Virani SS, Mulukutla S, Chow CK. Dyslipidemia and Cardiovascular Disease Prevention in South Asians: A Review and Discussion of Causes, Challenges and Management Strategies. Curr Diabetes Rev. 2021;17(9):e011221190238.

87. Civeira F, Arca M, Cenarro A, Hegele RA. A mechanism-based operational definition and classification of hypercholesterolemia. Journal of Clinical Lipidology. 2022;16(6):813-21.

88. Berberich AJ, Hegele RA. A Modern Approach to Dyslipidemia. Endocr Rev. 2022;43(4):611-53.

89. Lazarte J, Hegele RA. Pediatric Dyslipidemia-Beyond Familial Hypercholesterolemia. Can J Cardiol. 2020;36(9):1362-71.

90. Taghizadeh E, Farahani N, Mardani R, Taheri F, Taghizadeh H, Gheibihayat SM. Genetics of Familial Combined Hyperlipidemia (FCHL) Disorder: An Update. Biochemical Genetics. 2022;60(2):453-81.

91. Paquette M, Bernard S. The Evolving Story of Multifactorial Chylomicronemia Syndrome. Frontiers in Cardiovascular Medicine. 2022;9.

92. Medeiros AM, Alves AC, Aguiar P, Bourbon M, Pediatric Investigators of the Portuguese Familial Hypercholesterolemia S. Cardiovascular risk assessment of dyslipidemic children: analysis of biomarkers to identify monogenic dyslipidemia. J Lipid Res. 2014;55(5):947-55.

93. Sharifi M, Futema M, Nair D, Humphries SE. Polygenic Hypercholesterolemia and Cardiovascular Disease Risk. Curr Cardiol Rep. 2019;21(6):43.

94. Miller M, Stone NJ, Ballantyne C, Bittner V, Criqui MH, Ginsberg HN, et al. Triglycerides and cardiovascular disease: a scientific statement from the American Heart Association. Circulation. 2011;123(20):2292-333.

95. Chapman MJ, Ginsberg HN, Amarenco P, Andreotti F, Borén J, Catapano AL, et al. Triglyceride-rich lipoproteins and high-density lipoprotein cholesterol in patients at high risk of cardiovascular disease: evidence and guidance for management. Eur Heart J. 2011;32(11):1345-61.

96. Morrison JA, Glueck CJ, Horn PS, Yeramaneni S, Wang P. Pediatric triglycerides predict cardiovascular disease events in the fourth to fifth decade of life. Metabolism. 2009;58(9):1277-84.

97. Crosby J, Peloso GM, Auer PL, Crosslin DR, Stitziel NO, Lange LA, et al. Loss-of-function mutations in APOC3, triglycerides, and coronary disease. N Engl J Med. 2014;371(1):22-31.

98. Shah AS, Wilson DP. Primary hypertriglyceridemia in children and adolescents. J Clin Lipidol. 2015;9(5 Suppl):S20-8.

99. Zimmermann A, Weber MM. Hyperlipoproteinämien. In: Biesalski HK, Bischoff SC, Puchstein C, editors. Ernährungsmedizin. 4th ed. Stuttgart: Thieme; 2010.

100. Braamskamp MJ, Wijburg FA, Wiegman A. Drug therapy of hypercholesterolaemia in children and adolescents. Drugs. 2012;72(6):759-72.

101. IEMBASE. Inborn Errors of Metabolism Knowledgebase 2025 [cited 2025 06.06.2025]. Available from: https://www.iembase.org/index.asp.

102. Lee JJY, Wasserman WW, Hoffmann GF, van Karnebeek CDM, Blau N. Knowledge base and mini-expert platform for the diagnosis of inborn errors of metabolism. Genet Med. 2018;20(1):151-8.

103. Ferreira CR, van Karnebeek CDM, Vockley J, Blau N. A proposed nosology of inborn errors of metabolism. Genet Med. 2019;21(1):102-6.

104. Watts GF, Gidding SS, Wierzbiski AS, others. Intergrated Guidance on the Care of Familial Hypercholesterolaemia from the International FH Foundation. IJCA. 2013;171(3):309–25.

105. Watts GF, Sullivan DR, Poplawski N, van Bockxmeer F, Hamilton-Craig I, Clifton PM, et al. Familial hypercholesterolaemia: a model of care for Australasia. Atheroscler Suppl. 2011;12(2):221-63.

106. Watts GF, Sullivan DR, van Bockxmeer FM, Poplawski N, Hamilton-Craig I, Clifton PM, et al. A model of care for familial hypercholesterolaemia: key role for clinical biochemistry. The Clinical biochemist Reviews / Australian Association of Clinical Biochemists. 2012;33(1):25-31.

107. Thierfelder W, Dortschy R, Hintzpeter B, Kahl H, Scheidt-Nave C. [Biochemical measures in the German Health Interview and Examination Survey for Children and Adolescents (KiGGS)]. Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz. 2007;50(5-6):757-70.

108. Dortschy R, Rosario AS, Scheidt-Nave C, Thierfelder W, Thamm M, Gutsche J, et al. Bevölkerungsbezogene Verteilungswerte ausgewählter Laborparameter aus der Studie zur Gesundheit von Kindern und Jugendlichen in Deutschland (KiGGS). Robert Koch-Institut; 2009. p. 135.

109. US-Preventive-Services-Task-Force, Barry MJ, Nicholson WK, Silverstein M, Chelmow D, Coker TR, et al. Screening for Lipid Disorders in Children and Adolescents: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. JAMA. 2023;330(3):253-60.

110. Harada-Shiba M, Ohtake A, Sugiyama D, Tada H, Dobashi K, Matsuki K, et al. Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Pediatric Familial Hypercholesterolemia 2022. J Atheroscler Thromb. 2023;30(5):531-57.

111. Watts GF, Sullivan DR, Hare DL, Kostner KM, Horton AE, Bell DA, et al. Integrated Guidance for Enhancing the Care of Familial Hypercholesterolaemia in Australia. Heart Lung Circ. 2021;30(3):324-49.

112. Fleming JK, Sullivan RM, Alfego D, Leach NT, Richman TJ, Rafalko J. A strategy to increase identification of patients with Familial Hypercholesterolemia: Application of the Simon Broome lipid criteria in a large-scale retrospective analysis. Am J Prev Cardiol. 2025;21:100930.

113. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). National Institute for Health and Care Excellence: Guidelines. Familial hypercholesterolaemia: identification and management. London: National Institute for Health and Care Excellence (NICE)

Copyright © NICE 2019.; 2019.

114. Jellinger PS, Smith DA, Mehta AE, Ganda O, Handelsman Y, Rodbard HW, et al. American Association of Clinical Endocrinologists' Guidelines for Management of Dyslipidemia and Prevention of Atherosclerosis. Endocrine practice : official journal of the American College of Endocrinology and the American Association of Clinical Endocrinologists. 2012;18 Suppl 1:1-78.

115. Williams CL, Hayman LL, Daniels SR, Robinson TN, Steinberger J, Paridon S, et al. Cardiovascular health in childhood: A statement for health professionals from the Committee on Atherosclerosis, Hypertension, and Obesity in the Young (AHOY) of the Council on Cardiovascular Disease in the Young, American Heart Association. Circulation. 2002;106(1):143-60.

116. Kronenberg F, Mora S, Stroes ESG, Ference BA, Arsenault BJ, Berglund L, et al. Frequent questions and responses on the 2022 lipoprotein(a) consensus statement of the European Atherosclerosis Society. Atherosclerosis. 2023;374:107-20.

117. Koschinsky ML, Bajaj A, Boffa MB, Dixon DL, Ferdinand KC, Gidding SS, et al. A focused update to the 2019 NLA scientific statement on use of lipoprotein(a) in clinical practice. J Clin Lipidol. 2024;18(3):e308-e19.

118. deVeber G, Kirkham F, Shannon K, Brandao L, Strater R, Kenet G, et al. Recurrent stroke: the role of thrombophilia in a large international pediatric stroke population. Haematologica. 2019;104(8):1676-81.

119. Nowak-Göttl U, Sträter R, Heinecke A, Junker R, Koch H-G, Schuierer G, et al. Lipoprotein (a) and Genetic Polymorphisms of Clotting Factor V, Prothrombin, and Methylenetetrahydrofolate Reductase Are Risk Factors of Spontaneous Ischemic Stroke in Childhood. Blood. 1999;94(11):3678-82.

120. Sultan SM, Schupf N, Dowling MM, Deveber GA, Kirton A, Elkind MS. Review of lipid and lipoprotein(a) abnormalities in childhood arterial ischemic stroke. Int J Stroke. 2014;9(1):79-87.

121. Kenet G, Lutkhoff LK, Albisetti M, Bernard T, Bonduel M, Brandao L, et al. Impact of thrombophilia on risk of arterial ischemic stroke or cerebral sinovenous thrombosis in neonates and children: a systematic review and meta-analysis of observational studies. Circulation. 2010;121(16):1838-47.

122. Wilson DP, Jacobson TA, Jones PH, Koschinsky ML, McNeal CJ, Nordestgaard BG, et al. Use of Lipoprotein(a) in clinical practice: A biomarker whose time has come. A scientific statement from the National Lipid Association. J Clin Lipidol. 2019;13(3):374-92.

123. Strandkjær N, Hansen MK, Nielsen ST, Frikke-Schmidt R, Tybjærg-Hansen A, Nordestgaard BG, et al. Lipoprotein(a) Levels at Birth and in Early Childhood: The COMPARE Study. J Clin Endocrinol Metab. 2022;107(2):324-35.

124. de Boer LM, Hof MH, Wiegman A, Stroobants AK, Kastelein JJP, Hutten BA. Lipoprotein(a) levels from childhood to adulthood: Data in nearly 3,000 children who visited a pediatric lipid clinic. Atherosclerosis. 2022;349:227-32.

125. Parhofer KG, Laufs U. Lipiddiagnostik unter besonderer Berücksichtigung von Lipoprotein(a). Dtsch Arztebl International. 2023;120(35-36):582-8.

126. Sturzebecher PE, Uttinger KL, Vogel M, Schlingmann M, Ceglarek U, Isermann B, et al. Lipoprotein(a) serum concentrations in children in relation to body mass index, age and sex. Pediatr Res. 2024;96(1):177-83.

127. Zhong GC, Huang SQ, Peng Y, Wan L, Wu YQ, Hu TY, et al. HDL-C is associated with mortality from all causes, cardiovascular disease and cancer in a J-shaped dose-response fashion: a pooled analysis of 37 prospective cohort studies. Eur J Prev Cardiol. 2020;27(11):1187-203.

128. Kasim-Karakas SE. Dietary fat controversy: is it also applicable to children? Am J Clin Nutr. 1998;67(6):1106-7.

129. Webber LS, Srinivasan SR, Wattigney WA, Berenson GS. Tracking of serum lipids and lipoproteins from childhood to adulthood. The Bogalusa Heart Study. Am J Epidemiol. 1991;133(9):884-99.

130. Stanger O, Herrmann W, Pietrzik K, Fowler B, Geisel J, Dierkes J, et al. DACH-LIGA homocystein (german, austrian and swiss homocysteine society): consensus paper on the rational clinical use of homocysteine, folic acid and B-vitamins in cardiovascular and thrombotic diseases: guidelines and recommendations. Clinical chemistry and laboratory medicine : CCLM / FESCC. 2003;41(11):1392-403.

131. Assmann G, Cullen P, Fruchart JC, Greten H, Naruszewicz M, Olsson A, et al. Implications of emerging risk factors for therapeutic intervention. Nutr Metab Cardiovasc Dis. 2005;15(5):373-81.

132. Cao X, Wang T, Mu G, Chen Y, Xiang B, Zhu J, et al. Dysregulated homocysteine metabolism and cardiovascular disease and clinical treatments. Mol Cell Biochem. 2025.

133. Bennett DA, Parish S, Millwood IY, Guo Y, Chen Y, Turnbull I, et al. MTHFR and risk of stroke and heart disease in a low-folate population: a prospective study of 156 000 Chinese adults. Int J Epidemiol. 2023;52(6):1862-9.

134. Morris AA, Kožich V, Santra S, Andria G, Ben-Omran TI, Chakrapani AB, et al. Guidelines for the diagnosis and management of cystathionine beta-synthase deficiency. J Inherit Metab Dis. 2017;40(1):49-74.

135. Marti-Carvajal AJ, Sola I, Lathyris D, Karakitsiou DE, Simancas-Racines D. Homocysteine-lowering interventions for preventing cardiovascular events. Cochrane Database Syst Rev. 2013;1:CD006612.

136. Pearson TA, Mensah GA, Alexander RW, Anderson JL, Cannon RO, 3rd, Criqui M, et al. Markers of inflammation and cardiovascular disease: application to clinical and public health practice: A statement for healthcare professionals from the Centers for Disease Control and Prevention and the American Heart Association. Circulation. 2003;107(3):499-511.

137. Ridker PM, Wilson PW, Grundy SM. Should C-reactive protein be added to metabolic syndrome and to assessment of global cardiovascular risk? Circulation. 2004;109(23):2818-25.

138. Giannakopoulou SP, Antonopoulos A, Panagiotakos D. Serum Inflammatory Markers Used in Cardiovascular Disease Risk Prediction Models: A Systematic Review. Angiology. 2024:33197241239691.

139. Wald DS, Bestwick JP, Morris JK, Whyte K, Jenkins L, Wald NJ. Child-Parent Familial Hypercholesterolemia Screening in Primary Care. N Engl J Med. 2016;375(17):1628-37.

140. Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskinas KC, Casula M, Badimon L, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. Eur Heart J. 2020;41(1):111-88.

141. Schunkert H, Di Angelantonio E, Inouye M, Patel RS, Ripatti S, Widen E, et al. Clinical utility and implementation of polygenic risk scores for predicting cardiovascular disease: A clinical consensus statement of the ESC Council on Cardiovascular Genomics, the ESC Cardiovascular Risk Collaboration, and the European Association of Preventive Cardiology. European Heart Journal. 2025;46(15):1372-83.

142. Austin MA, Hutter CM, Zimmern RL, Humphries SE. Genetic causes of monogenic heterozygous familial hypercholesterolemia: a HuGE prevalence review. Am J Epidemiol. 2004;160(5):407-20.

143. Al-Shaikh AM, Abdullah MH, Barclay A, Cullen-Dean G, McCrindle BW. Impact of the characteristics of patients and their clinical management on outcomes in children with homozygous familial hypercholesterolemia. Cardiol Young. 2002;12(2):105-12.

144. Oberhoffer-Fritz R, Robert Dalla Pozza B, Gerling S, Hulpke-Wette M, Ruenbrink K, Buchhorn R. AWMF 023-049 S2k-Leitlinie Prävention kardiovaskulärer Erkrankungen im Kindes- und Jugendalter. 2023.

145. de Boer LM, Wiegman A, Kroon J, Tsimikas S, Yeang C, Peletier MC, et al. Lipoprotein(a) and carotid intima-media thickness in children with familial hypercholesterolaemia in the Netherlands: a 20-year follow-up study. The lancet Diabetes & endocrinology. 2023;11(9):667-74.

146. de Boer LM, Hutten BA, Tsimikas S, Yeang C, Zwinderman AH, Kroon J, et al. Lipoprotein(a) levels and carotid intima-media thickness in children: A 20-year follow-up study. J Clin Lipidol. 2024;18(2):e290-e4.

147. Dalla Pozza R, Ehringer-Schetitska D, Fritsch P, Jokinen E, Petropoulos A, Oberhoffer R. Intima media thickness measurement in children: A statement from the Association for European Paediatric Cardiology (AEPC) Working Group on Cardiovascular Prevention endorsed by the Association for European Paediatric Cardiology. Atherosclerosis. 2015;238(2):380-7.

148. Konigstein K, von Schenck U, Buschges JC, Schweizer D, Vogelgesang F, Damerow S, et al. Carotid IMT and Stiffness in the KiGGS 2 National Survey: Third-Generation Measurement, Quality Algorithms and Determinants of Completeness. Ultrasound Med Biol. 2021;47(2):296-308.

149. Nasir R, Skilton M, Gordon A. Ultrasound Assessment of Aortic and Carotid Artery Intima-media Thickness in Children and Adolescents. J Vis Exp. 2024(213).

150. Brunham LR, Ruel I, Aljenedil S, Rivière JB, Baass A, Tu JV, et al. Canadian Cardiovascular Society Position Statement on Familial Hypercholesterolemia: Update 2018. Can J Cardiol. 2018;34(12):1553-63.

151. Riccio C, Arnold N, Koliopanos G, Link V, Guo L, Betschart RO, et al. Familiäre Hyperscholesterinämie: Prävalenz und Diskrepanz zwischen Genotyp und Phänotyp. Deutsches Ärzteblatt. 2025;122(19):511-6.

152. Wilson JMG, Jungner, Gunnar & World Health Organization. Principles and practice of screening for disease. World Health Organization. (1968). Available from: https://iris.who.int/handle/10665/37650.

153. Andermann A, Blancquaert I, Beauchamp S, Dery V. Revisiting Wilson and Jungner in the genomic age: a review of screening criteria over the past 40 years. Bull World Health Organ. 2008;86(4):317-9.

154. Riley WT, Rivera DE. Methodologies for optimizing behavioral interventions: introduction to special section. Transl Behav Med. 2014;4(3):234-7.

155. World Health Organization (WHO). Interim report: placing people and communities at the centre of health services: WHO global strategy on integrated people-centred health services 2016-2026: executive summary.: World Health Organization.; 2015 [Available from: https://iris.who.int/handle/10665/180984.

156. World Health Organization (WHO). World Health Organization. Physical activity 2024 [Available from: https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/physical-activity.

157. Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskinas KC, Casula M, Badimon L, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk: The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS). European Heart Journal. 2019;41(1):111-88.

158. Kwiterovich PO, Jr. Safety and efficacy of treatment of children and adolescents with elevated low density lipoprotein levels with a step two diet or with lovastatin. Nutr Metab Cardiovasc Dis. 2001;11 Suppl 5:30-4.

159. Clauss SB, Kwiterovich PO. Long-term safety and efficacy of low-fat diets in children and adolescents. Minerva Pediatr. 2002;54(4):305-13.

160. Koletzko B, Kupke I, Wendel U. Treatment of hypercholesterolemia in children and adolescents. Acta Paediatr. 1992;81(9):682-5.

161. EFSA Dietetic Products N, Allergies. Scientific Opinion on health benefits of seafood (fish and shellfish) consumption in relation to health risks associated with exposure to methylmercury. EFSA Journal. 2014;12(7):3761.

162. Deutsche Gesellschaft für Ernährung e. V. (DGE). Fettzufuhr und Prävention ausgewählter ernährungsmitbedingter Krankheiten 2015.

163. Pediatric Endocrine Society. Hypercholesterolemia: A Guide for Families: Pediatric Endocrine Society; 2020 [Available from: https://pedsendo.org/patient-resource/hypercholesterolemia/.

164. Carson JAS, Lichtenstein AH, Anderson CAM, Appel LJ, Kris-Etherton PM, Meyer KA, et al. Dietary Cholesterol and Cardiovascular Risk: A Science Advisory From the American Heart Association. Circulation. 2020;141(3):e39-e53.

165. Starc TJ, Shea S, Cohn LC, Mosca L, Gersony WM, Deckelbaum RJ. Greater dietary intake of simple carbohydrate is associated with lower concentrations of high-density-lipoprotein cholesterol in hypercholesterolemic children. Am J Clin Nutr. 1998;67(6):1147-54.

166. American Academy of Pediatrics Steering Committee on Quality I, Management. Classifying recommendations for clinical practice guidelines. Pediatrics. 2004;114(3):874-7.

167. Kris-Etherton PM, Taylor DS, Zhao G. Is there an optimal diet for the hypertriglyceridemic patient? Journal of cardiovascular risk. 2000;7(5):333-7.

168. Deutsche Adipositas-Gesellschaft e.V. (DAG), Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin e.V. (DGKJ). 050-002 S3-Leitlinie Therapie und Prävention der Adipositas im Kindes- und Jugendalter. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e V (AWMF),. 2019.

169. Williams L, Rhodes KS, Karmally W, Welstead LA, Alexander L, Sutton L. Familial chylomicronemia syndrome: Bringing to life dietary recommendations throughout the life span. Journal of Clinical Lipidology. 2018;12(4):908-19.

170. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). S3-Leitlinie Diagnostik und Therapie von Hyperlipidämien bei Kindern und Jugendlichen, angemeldetes Leitlinienvorhaben [online] 2022 [Available from: *https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/027-068*.

171. Rouis M, Dugi KA, Previato L, Patterson AP, Brunzell JD, Brewer HB, et al. Therapeutic response to medium-chain triglycerides and omega-3 fatty acids in a patient with the familial chylomicronemia syndrome. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 1997;17(7):1400-6.

172. Hauner H, Bechthold A, Boeing H, Brönstrup A, Buyken A, Leschik-Bonnet E, et al. Evidence-based guideline of the German Nutrition Society: carbohydrate intake and prevention of nutrition-related diseases. Ann Nutr Metab. 2012;60 Suppl 1:1-58.

173. Johnson RK, Appel LJ, Brands M, Howard BV, Lefevre M, Lustig RH, et al. Dietary sugars intake and cardiovascular health: a scientific statement from the American Heart Association. Circulation. 2009;120(11):1011-20.

174. Ernst JB, Arens-Azevêdo U, Bitzer B, Bosy-Westphal A, de Zwaan M, Egert S, et al. Quantitative recommendation on sugar intake in Germany. Ernahrungs Umschau. 2019;66(2):26-34.

175. Deutsche Gesellschaft für Ernährung e.V. (DGE). Gut essen und trinken – die DGE-Empfehlungen 2025 [Available from: *https://www.dge.de/gesunde-ernaehrung/gut-essen-und-trinken/dge-empfehlungen/#c6782*.

176. Deutsche Gesellschaft für Ernährung e.V. (DGE), Österreichische Gesellschaft für Ernährung e.V. (ÖGE). Referenzwerte für die Nährstoffzufuhr2025.

177. Graf C, Ferrari N, Beneke R, Bloch W, Eiser S, Koch B, et al. [Recommendations for Physical Activity and Sedentary Behaviour for Children and Adolescents: Methods, Database and Rationale]. Gesundheitswesen. 2017;79(S 01):S11-S9.

178. Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskinas KC, Casula M, Badimon L, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. Eur Heart J. 2020;41(1):111-88.

179. Shu D, Chen F, Zhang C, Guo W, Dai S. Environmental tobacco smoke and carotid intima-media thickness in healthy children and adolescents: a systematic review. Open Heart. 2022;9(1).

180. Metsios GS, Flouris AD, Angioi M, Koutedakis Y. Passive smoking and the development of cardiovascular disease in children: a systematic review. Cardiol Res Pract. 2010;2011.

181. Braamskamp MJ, Kusters DM, Avis HJ, Smets EM, Wijburg FA, Kastelein JJ, et al. Long-term statin treatment in children with familial hypercholesterolemia: more insight into tolerability and adherence. Paediatr Drugs. 2015;17(2):159-66.

182. Braamskamp MJAM, Hutten BA, Wiegman A. Early initiation of statin treatment in children with familial hypercholesterolaemia. Current Opinion in Lipidology. 2015;26(3).

183. Kusters DM, Wiegman A, Kastelein JJP, Hutten BA. Carotid Intima-Media Thickness in Children With Familial Hypercholesterolemia. Circulation Research. 2014;114(2):307-10.

184. Wiegman A, de Groot E, Hutten BA, Rodenburg J, Gort J, Bakker HD, et al. Arterial intima-media thickness in children heterozygous for familial hypercholesterolaemia. The Lancet. 2004;363(9406):369-70.

185. Reijman MD, Kusters DM, Wiegman A. Advances in familial hypercholesterolaemia in children. Lancet Child Adolesc Health. 2021;5(9):652-61.

186. Grundy SM, Stone NJ, Bailey AL, Beam C, Birtcher KK, Blumenthal RS, et al. 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA Guideline on the Management of Blood Cholesterol: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. Circulation. 2019;139(25):e1082-e143.

187. Khoury M, McCrindle BW. The Rationale, Indications, Safety, and Use of Statins in the Pediatric Population. Canadian Journal of Cardiology. 2020;36(9):1372-83.

188. Miller ML, Wright CC, Browne B. Lipid-lowering medications for children and adolescents. J Clin Lipidol. 2015;9(5 Suppl):S67-76.

189. Kusters DM, Avis HJ, de Groot E, Wijburg FA, Kastelein JJ, Wiegman A, et al. Ten-year follow-up after initiation of statin therapy in children with familial hypercholesterolemia. Jama. 2014;312(10):1055-7.

190. Wiegman A, Gidding SS, Watts GF, Chapman MJ, Ginsberg HN, Cuchel M, et al. Familial hypercholesterolaemia in children and adolescents: gaining decades of life by optimizing detection and treatment. Eur Heart J. 2015;36(36):2425-37.

191. Laufs U, Weingärtner O, Kassner U, Schatz U. [State of the Art: Statin Therapy]. Dtsch Med Wochenschr. 2022;147(1-02):62-8.

192. Ferrari F, Martins VM, Rocha VZ, Santos RD. Advances with lipid-lowering drugs for pediatric patients with familial hypercholesterolemia. Expert Opin Pharmacother. 2021;22(4):483-95.

193. Llewellyn A, Simmonds M, Marshall D, Harden M, Woods B, Humphries SE, et al. Efficacy and safety of statins, ezetimibe and statins-ezetimibe therapies for children and adolescents with heterozygous familial hypercholesterolaemia: Systematic review, pairwise and network meta-analyses of randomised controlled trials. Atherosclerosis. 2024;401:118598.

194. DEGAM DGfAuFeV. S3-Leitlinie Hausärztliche Risikoberatung zur kadiovaskulären Prävention (Version 2.2). 2024.

195. Watts GF, Gidding S, Wierzbicki AS, Toth PP, Alonso R, Brown WV, et al. Integrated guidance on the care of familial hypercholesterolaemia from the International FH Foundation. Eur J Prev Cardiol. 2015;22(7):849-54.

196. Ramaswami U, Humphries SE, Priestley-Barnham L, Green P, Wald DS, Capps N, et al. Current management of children and young people with heterozygous familial hypercholesterolaemia - HEART UK statement of care. Atherosclerosis. 2019;290:1-8.

197. Khan SU, Yedlapati SH, Lone AN, Hao Q, Guyatt G, Delvaux N, et al. PCSK9 inhibitors and ezetimibe with or without statin therapy for cardiovascular risk reduction: a systematic review and network meta-analysis. BMJ. 2022;377:e069116.

198. Xiao G, Gao S, Xie Y, Wang Z, Shu M. Efficacy and Safety of Evolocumab and Alirocumab as PCSK9 Inhibitors in Pediatric Patients with Familial Hypercholesterolemia: A Systematic Review and Meta-Analysis. Medicina (Kaunas, Lithuania). 2024;60(10).

199. Raal FJ, Hegele RA, Ruzza A, Lopez JAG, Bhatia AK, Wu J, et al. Evolocumab Treatment in Pediatric Patients With Homozygous Familial Hypercholesterolemia: Pooled Data From Three Open-Label Studies. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2024;44(5):1156-64.

200. European Medicines Agency. Repatha (evolocumab).

201. Sunil B, Foster C, Wilson DP, Ashraf AP. Novel therapeutic targets and agents for pediatric dyslipidemia. Ther Adv Endocrinol Metab. 2021;12:20420188211058323.

202. Guyton JR, Goldgerg AC. Bile acid sequestrants. In: Ballantyne CM, editor. Clinical lipidology: a companion to Braunwald's heart disease. Philadelphia: Saunders, Elsevier; 2009. p. 281-314.

203. Tonstad S, Refsum H, Ose L, Ueland PM. The C677T mutation in the methylenetetrahydrofolate reductase gene predisposes to hyperhomocysteinemia in children with familial hypercholesterolemia treated with cholestyramine. J Pediatr. 1998;132(2):365-8.

204. McCrindle BW, O'Neill MB, Cullen-Dean G, Helden E. Acceptability and compliance with two forms of cholestyramine in the treatment of hypercholesterolemia in children: a randomized, crossover trial. J Pediatr. 1997;130(2):266-73.

205. McPherson R. Comparative effects of simvastatin and cholestyramine on plasma lipoproteins and CETP in humans. The Canadian journal of clinical pharmacology = Journal canadien de pharmacologie clinique. 1999;6(2):85-90.

206. Deutsche Ärzteblatt. Niacin: Publikation der HPS2-Thrive-Studie beziffert Toxizität 2014 [Available from: *https://www.aerzteblatt.de/news/niacin-publikation-der-hps2-thrive-studie-beziffert-toxizitaet-1288542d-bb90-4675-b7e3-de576eeb5e13*.

207. Grundy SM, Stone NJ, Bailey AL, Beam C, Birtcher KK, Blumenthal RS, et al. 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA Guideline on the Management of Blood Cholesterol: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. J Am Coll Cardiol. 2019;73(24):3168-209.

208. Parhofer KG, Laufs U. The Diagnosis and Treatment of Hypertriglyceridemia. Dtsch Arztebl Int. 2019;116(49):825-32.

209. Parhofer KG. Update Lipidologie. Die Innere Medizin. 2023;64(7):611-21.

210. National Heart Lung Blood Institute. Expert panel on integrated guidelines for cardiovascular health and risk reduction in children and adolescents: summary report. Pediatrics. 2011;128 Suppl 5:S213-56.

211. McCrindle BW, Urbina EM, Dennison BA, Jacobson MS, Steinberger J, Rocchini AP, et al. Drug therapy of high-risk lipid abnormalities in children and adolescents: a scientific statement from the American Heart Association Atherosclerosis, Hypertension, and Obesity in Youth Committee, Council of Cardiovascular Disease in the Young, with the Council on Cardiovascular Nursing. Circulation. 2007;115(14):1948-67.

212. Sunil B, Ashraf AP. Childhood Hypertriglyceridemia: Is It Time for a New Approach? Curr Atheroscler Rep. 2022;24(4):265-75.

213. Hunninghake DB, Stein EA, Bays HE, Rader DJ, Chitra RR, Simonson SG, et al. Rosuvastatin improves the atherogenic and atheroprotective lipid profiles in patients with hypertriglyceridemia. Coron Artery Dis. 2004;15(2):115-23.

214. Bakker-Arkema RG, Davidson MH, Goldstein RJ, Davignon J, Isaacsohn JL, Weiss SR, et al. Efficacy and safety of a new HMG-CoA reductase inhibitor, atorvastatin, in patients with hypertriglyceridemia. Jama. 1996;275(2):128-33.

215. Baigent C, Blackwell L, Emberson J, Holland LE, Reith C, Bhala N, et al. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. Lancet. 2010;376(9753):1670-81.

216. Kavey RE. Combined dyslipidemia in childhood. J Clin Lipidol. 2015;9(5 Suppl):S41-56.

217. de Ferranti SD, Steinberger J, Ameduri R, Baker A, Gooding H, Kelly AS, et al. Cardiovascular Risk Reduction in High-Risk Pediatric Patients: A Scientific Statement From the American Heart Association. Circulation. 2019;139(13):e603-e34.

218. Steinmetz J, Morin C, Panek E, Siest G, Drouin P. Biological variations in hyperlipidemic children and adolescents treated with fenofibrate. Clin Chim Acta. 1981;112(1):43=53.

219. Becker M, Staab D, Von Bergman K. Long-term treatment of severe familial hypercholesterolemia in children: effect of sitosterol and bezafibrate. Pediatrics. 1992;89(1):138-42.

220. Smalley CM, Goldberg SJ. A pilot study in the efficacy and safety of gemfibrozil in a pediatric population. J Clin Lipidol. 2008;2(2):106-11.

S3-Leitlinie zur Diagnostik und Therapie von Hyperlipidämie bei Kindern und Jugendlichen

Version 2.1 (25.08.2026)

Monogene Hyperlipidämien und multifaktorielle Dyslipidämien (MFD)

	Multifaktorielle Dyslipidämien (MFD)	Monogene Hyperlipidämien
Definition	Kombination genetischer- und Umweltfaktoren Formen der MFD • MFD mit erhöhtem LDL-C • MFD mit erhöhten Triglyzeriden • MFD mit erhöhten Konzentrationen von LDL-C & Triglyzeriden	Pathogene Varianten bei den Hypercholesterinämien (FH) vorwiegend im *LDLR*, *APOB, LDLRAP1* oder *PCSK9* Gen, bei FCS im *LPL, APOC2, APOA5, LFM1* und *GPIHBP1* Gen
Prävalenz	Isolierte Hypercholesterinämie: 4.8%-12.3% Familiär kombinierte Hyperlipidämie: 1:100- 1:200 MCS: 1:600	Heterozygote FH häufig (1:250 - 1:500), biallele FH selten (1:160.000-1:300000), FCS sehr selten (1:1.000.000)
Klinik & Lipidprofil	Lipidprofil (Cholesterin, LDL-C, Apolipoprotein B, Triglyzeride, VLDL-C, IDL-C) und Familienanamnese	Familien- und Eigenanamnese, Phänotyp, klinische Befunde, Lipidprofil (Gesamt-Cholesterin, LDL-C, Apolipoprotein B bei FH, Triglyzeride, VLDL-C, IDL-C und Chylomikronen bei FCS, Phytosterole bei Sitosterolämie) und ggf. genetische Testung
Kardio-vaskuläres Risiko	Mäßig bis stark erhöht abhängig von Blutfettkonzentrationen, erhöht sich durch weitere Risikofaktoren	Stark erhöht bei heterozygoter FH,massiv erhöht bei biallelischer FH, stark erhöht bei Sitosterolämie, unklar bei FCS

Diagnostisches Vorgehen

Bei Verdacht auf eine Hyperlipidämie im Kindes- und Jugendalter sollte zur diagnostischen Einschätzung eine Nüchternblutentnahme mit Bestimmung von Gesamtcholesterin, LDL-C, HDL-C, Triglyzeriden und Lp(a) durchgeführt werden. Erhöhte Werte sollten nach 3-4 Wochen kontrolliert werden.

EK-Empfehlung, Konsensstärke: 94%

Lipoprotein(a)

Bei Kindern ist eine Lp(a)-Erhöhung häufig klinisch unauffällig (Ausnahme: erhöhte Risikos für ischämischen Schlaganfall). Eine einmalige Bestimmung von Lp(a) wird für Risikogruppen empfohlen. Dazu gehören:

- Kinder und Jugendliche mit der seltenen Vorgeschichte eines hämorrhagischen oder ischämischen Schlaganfalls unklarer Ursache
- Kinder und Jugendliche mit Eltern oder erst-gradigen Verwandten mit vorzeitiger atherosklerotischer Herz-Kreislauf-Erkrankung ohne andere identifizierbare Risikofaktoren (<55 Jahre bei Männern und < 65 Jahre bei Frauen)
- Kinder und Jugendliche mit einem Verdacht auf oder genetisch bestätigter FH
- Kinder und Jugendliche mit erst-gradigen Verwandten mit erhöhtem Lp(a)

Bei Erwachsenen erfolgt die Einteilung des Lp(a)-Wertes in „nicht-erhöht“ (< 75 nmol/L [< 30 mg/dL]), „grenzwertig“ (75-125 nmol/L [30-50 mg/dL]) sowie „erhöht“ (> 125 nmol/L [> 50 mg/dL]). Diese aus Erwachsenendaten abgeleiteten Werte sind bislang nicht für Kinder und Jugendliche validiert. In der derzeit überwiegend angewandten laborchemischen Routinediagnostik ist durch die strukturelle Ähnlichkeit von Lp(a) und LDL bei der Messung des LDL-C auch der Cholesterinanteil des Lp(a) enthalten, sodass in seltenen Fällen ein sehr hoher Spiegel von Lp(a) eine LDL-C-Erhöhung imitieren kann.

Strategien zur frühen Identifikation von familiärer Hypercholesterinämie (FH)

Kaskadenscreening

Ein Kaskadenscreening mit Lipidbestimmung und DNA-Testung soll durchgeführt werden, um bei biologischen Verwandten ersten und zweiten Grades sowie, wenn möglich, auch dritten Grades von Betroffenen mit genetisch bestätigter FH das Vorliegen einer FH zu identifizieren.

Evidenzbasierte Empfehlung, Empfehlungsgrad: A ⇑⇑, Konsensstärke: 100%

Selektives FH-Screening

Für Kinder und Jugendliche sollte das Angebot eines selektiven FH-Screenings (LDL-C-Bestimmung und ggfs. DNA-Testung) gemacht werden, wenn eine positive Familienanamnese für eine frühzeitige koronare Herzerkrankung vor dem Alter von 55 Jahren (Männer) bzw. 60 Jahren (Frauen) vorliegt.

EK-Empfehlung, Konsensstärke: 100%

Populationsweites Screening auf FH

Die vorliegende direkte Evidenz ist unzureichend, um Nutzen und Schaden eines populationsweiten Screenings bei Kindern und Jugendlichen auf FH zu bewerten. Die Auswirkungen einer populationsweiten Screeningkette bei Kindern auf kardiovaskuläre Ereignisse sind nicht evaluiert worden, da solche erst mit einer Latenz von einigen Jahrzehnten auftreten. Für einzelne Screeningbestandteile liegt jedoch indirekte Evidenz vor.

Evidenzbasiertes Statement, Konsensstärke: 94%

Abkürzungen: Empfehlungsgrad A: starke Empfehlung; ALT: Alanin-Aminotransferase; AST: Aspartat-Aminotransferase; Empfehlungsgrad B: Empfehlung; BVKJ: Berufsverband der Kinder- und Jugendärzte; CK: Kreatin-Kinase; DEGAM: Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin; DGKJ: Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin e.V.; DHA: Docosahexaensäure; EK: Expertenkonsens; FH: Familiäre Hypercholesterinämie; HeFH: heterozygote familiäre Hypercholesterinämie; LDL-C: Low-Density-Lipoprotein-Cholesterin; Lp(a): Lipoprotein(a); MFD: Multifaktorielle Dyslipidämie; PCSK9: Proprotein-Konvertase Subtilisin Kexin Typ 9; PUFA: mehrfach ungesättigten

Autoren:
Berthold Koletzko, Johannes Häberle, Juliane Grünzner, Bernadeta Patro-Golab, Diana Ballhausen, Thu Giang Le Thi, Stefan Arens, Susanne Bechtold-Dalla Pozza, Marianne Becker, Katharina Dokoupil, Sarah Egert, Susanne Greber-Platzer, Frank Jochum, Christine Joisten, Clemens Kamrath, Olga Kordonouri, Joachim Kreuder, Ulrich Laufs, Georg Leipold, Stefan Lorkowski, Thomas Maibaum, Hans-Joachim Mentzel, Renate Oberhoffer-Fritz, Uwe Popert, Christian Schlein, Heribert Schunkert, Anja Vogt, Burkhard Voigt, Daniel Weghuber

Korrespondenzanschrift:
Prof. Dr. med. Dr. h.c. mult. Berthold Koletzko
Dr. von Haunersches Kinderspital, LMU Klinikum München
office.koletzko@med.lmu.de

Version 2.1, 25.08.2026
Verfügbar unter:
https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/027-068

Federführende Fachgesellschaft
Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin e.V (DGKJ)

Mit-federführende Fachgesellschaften
Gesellschaft für Angeborene Stoffwechselstörungen e.V. (GfAS, vormals APS)
Deutsche Gesellschaft für Lipidologie e. V. (DGFL) - Lipid-Liga

Das dieser Veröffentlichung zugrundliegende Projekt Hyperlip-Kid wurde mit Mitteln des Innovationsausschusses beim Gemeinsamen Bundesausschuss unter dem Förderkennzeichen 01VSF23011 gefördert.

Populationsweites Screening auf FH

Kindern im Alter von 5-11 Jahren sollte populationsweit ein Screening auf FH angeboten werden.
EK-Empfehlung, Konsensstärke: 93%

Als Indextest sollte eine Messung von LDL-C vorgenommen werden. Liegt die LDL-C-Konzentration über dem gewählten Grenzwert, sollte zur Diagnosesicherung einer FH eine genetische Analyse erfolgen.
EK-Empfehlung, Konsensstärke: 100%

Um die wissenschaftliche Grundlage für ein populationsweites FH-Screening bei Kindern und Jugendlichen zu verbessern, sollten Studien durchgeführt werden, die Machbarkeit, Sensitivität und Spezifität, mittelfristige Therapieadhärenz und Therapieeffekte, sowie Kosten-Nutzen-Verhältnis eines populationsweiten FH-Screenings im Vergleich zu alternativen Strategien evaluieren.
Es sollte in Studien evaluiert werden, wie Kinder mit deutlich erhöhten LDL-C-Werten, aber ohne genetische Diagnose, behandelt werden sollten (im MFD-Kapitel).
EK-Empfehlung, Konsensstärke: 100%

Sondervotum der DEGAM und des BVKJ
„Ein universelles, populationsweites Screening auf FH sollte Kindern im Alter von 5-11 Jahren nicht angeboten werden."

Sondervotum des DGKJ-Vorstandes
„Ein populationsweites Screening auf FH sollte Kindern im Alter von 5-11 Jahren derzeit nicht angeboten werden."

Empfehlungen zu nicht-medikamentösen Maßnahmen

Verhaltensintervention

Kindern und Jugendlichen mit familiärer Hypercholesterinämie (FH) sollte eine Gesundheitsverhaltens- und Lebensstilberatung angeboten werden, die eine ausgewogene, gesundheitsförderliche Ernährung, regelmäßige körperliche Aktivität, eine Begrenzung sitzender Tätigkeiten sowie Nichtrauchen adressiert.
Evidenzbasierte Empfehlung, Empfehlungsgrad: B ⇑, Konsensstärke: 89%

Kindern und Jugendlichen mit multifaktorieller Dyslipidämie (MFD, alle Formen) sollte eine Gesundheitsverhaltens- und Lebensstilberatung angeboten werden, die eine ausgewogene, gesundheitsförderliche Ernährung, regelmäßige körperliche Aktivität, eine Begrenzung sitzender Tätigkeiten sowie Nichtrauchen adressiert.
Evidenzbasierte Empfehlung, Empfehlungsgrad: B ⇑, Konsensstärke: 100%

Ernährung und Lebensstil

Bei Hypercholesterinämie sollte die Zufuhr von langkettigen gesättigten Fettsäuren begrenzt (<10% der Energie) und durch ungesättigte Fettsäuren in der Nahrung ersetzt werden.
EK-Empfehlung, Konsensstärke: 94%

Bei Hypertriglyzeridämie (nach Ausschluss eines familiären Chylomikronämie Syndroms) sollte die Zufuhr von Mono- und Disacchariden und raffinierter Stärke begrenzt werden.
EK-Empfehlung, Konsensstärke: 100%

Kinder und Jugendliche mit einer familiären Hypercholesterinämie (FH) bzw. einer multifaktoriellen Dyslipidämie (MFD, alle Formen) sollten entsprechend der generellen Bewegungsempfehlungen täglich 60 bis 90 Minuten bei moderater Intensität körperlich aktiv sein und mindestens 3-mal wöchentlich muskel- bzw. knochenstärkende Aktivitäten durchführen.
EK-Empfehlung, Konsensstärke: 100%

Bei Kindern und Jugendlichen mit familiärer Hypercholesterinämie (FH) oder multifaktorieller Dyslipidämie (MFD, alle Formen) sollte entsprechend allgemeiner Empfehlungen die tägliche Sitzzeit, insbesondere die Nutzung audiovisueller Medien in der Freizeit, begrenzt werden.
EK-Empfehlung, Konsensstärke: 94%

Nahrungsergänzungsmittel

Die Evidenz für oder gegen den regelmäßigen Verzehr von Produkten mit Pflanzensterinen bei Kindern und Jugendlichen mit familiärer Hypercholesterinämie (FH) ist widersprüchlich, und die Einnahme sollte nicht empfohlen werden.
Evidenzbasierte Empfehlung, Empfehlungsgrad: B ⇑, Konsensstärke: 89%

Bei Kindern und Jugendlichen mit familiärer Hypercholesterinämie (FH) sollte eine Einnahme von Supplementen mit der langkettigen Omega-3 Fettsäure Docosahexaensäure (DHA) nicht empfohlen werden.
Evidenzbasierte Empfehlung, Empfehlungsgrad: B ⇑, Konsensstärke: 100%

Bei Kindern und Jugendlichen mit multifaktorieller Dyslipidämie (MFD, alle Formen) sollte eine Einnahme von Supplementen mit Omega-3-Fettsäuren nicht empfohlen werden.
Evidenzbasierte Empfehlung, Empfehlungsgrad: B ⇑, Konsensstärke: 100%

Kindern und Jugendlichen mit familiärer Hypercholesterinämie (FH) oder multifaktorieller Dyslipidämie (MFD, alle Formen) sollte eine regelmäßige Einnahme von Nahrungsergänzungsmitteln mit mehrfach ungesättigten Fettsäuren (PUFA), Ballaststoffen oder Probiotika nicht empfohlen werden.
Evidenzbasierte Empfehlung, Empfehlungsgrad: B ⇑, Konsensstärke: 100%

Empfehlungen zu medikamentösen Maßnahmen

Heterozygote familiäre Hypercholesterinämie (HeFH)

Therapieindikation für HeFH

Für Kinder mit einer HeFH im Alter von 6-10 Jahren oder älter sollte nach Ausschöpfung der Maßnahmen für einen gesunden Lebensstil empfohlen werden, mit einer medikamentösen Lipidsenkung zu beginnen.
Evidenzbasierte Empfehlung, Empfehlungsgrad: B ⇑, Konsensstärke: 100%

Autoren:
Berthold Koletzko, Johannes Häberle, Juliane Grünzner, Bernadeta Patro-Golab, Diana Ballhausen, Thu Giang Le Thi, Stefan Arens, Susanne Bechtold-Dalla Pozza, Marianne Becker, Katharina Dokoupil, Sarah Egert, Susanne Greber-Platzer, Frank Jochum, Christine Joisten, Clemens Kamrath, Olga Kordonouri, Joachim Kreuder, Ulrich Laufs, Georg Leipold, Stefan Lorkowski, Thomas Maibaum, Hans-Joachim Mentzel, Renate Oberhoffer-Fritz, Uwe Popert, Christian Schlein, Heribert Schunkert, Anja Vogt, Burkhard Voigt, Daniel Weghuber

Korrespondenzanschrift:
Prof. Dr. med. Dr. h.c. mult. Berthold Koletzko
Dr. von Haunersches Kinderspital, LMU Klinikum München
office.koletzko@med.lmu.de

Version 2.1, 25.08.2026
Verfügbar unter:
https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/027-068

Federführende Fachgesellschaft
Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin e.V (DGKJ)

Mit-federführende Fachgesellschaften
Gesellschaft für Angeborene Stoffwechselstörungen e.V. (GfAS, vormals APS)
Deutsche Gesellschaft für Lipidologie e. V. (DGFL) - Lipid-Liga

Das dieser Veröffentlichung zugrundliegende Projekt Hyperlip-Kid wurde mit Mitteln des Innovationsausschusses beim Gemeinsamen Bundesausschuss unter dem Förderkennzeichen 01VSF23011 gefördert.

Wenn der LDL-C-Ausgangswert sehr hoch ist oder andere Risikofaktoren wie z. B. eine familiäre Belastung mit vorzeitigen kardiovaskulären Ereignissen und/oder ein erhöhtes Lp(a) vorliegen, kann ein früherer Therapiebeginn (als 6 - 10 Jahre) und/oder ein tieferer Zielwert erwogen werden. Diese Patienten sollten in einer spezialisierten pädiatrischen Lipidambulanz vorgestellt werden.
EK-Empfehlung, Konsensstärke: 100%

Es sollte ein LDL-C-Zielwert <3,5 mmol/L (<135 mg/dL) angestrebt werden.
EK-Empfehlung, Konsensstärke: 89%

Statine für HeFH

Bei Kindern und Jugendlichen mit HeFH und Indikation zur medikamentösen Therapie sollen Statine als Therapie der ersten Wahl verwendet werden.
Evidenzbasierte Empfehlung, Empfehlungsgrad: A ⇑⇑, Konsensstärke: 100%

Da Statine über Zytochrome metabolisiert werden, sollte eine mögliche Interaktion mit anderen verordneten Medikamenten bzw. Nahrungsmitteln überprüft werden.
EK-Empfehlung, Konsensstärke: 100%

Zur Detektion möglicher Nebenwirkungen sollte eine Kontrolle von CK, AST und ALT ca. 6 Wochen nach Therapiebeginn bzw. nach jeder Dosissteigerung und/oder bei klinischen Anzeichen von Nebenwirkungen durchgeführt werden. Bei Verdacht auf Nebenwirkungen, einem Anstieg der Transaminasen auf >3x oberer Normwert und/oder der CK auf >10x oberer Normwert sollte die Statindosis reduziert oder die Behandlung abgesetzt und ggf. die Substanz gewechselt werden.
EK-Empfehlung, Konsensstärke: 100%

Aufgrund von Hinweisen auf eine mögliche Feto-/Embryotoxizität sollte unter Statintherapie bei sexuell aktiven Mädchen eine konsequente Antikonzeption erfolgen. Bei bereits eingetretener Schwangerschaft sollte die weitere Therapiestrategie mit einer spezialisierten pädiatrischen Lipidambulanz diskutiert werden.
EK-Empfehlung, Konsensstärke: 90%

Ezetimib (Mono- und Kombinationstherapie) für HeFH

Bei Kindern und Jugendlichen mit HeFH und Indikation zur medikamentösen Therapie sollte, wenn Statine keine Therapieoption sind, eine Monotherapie mit Ezetimib als Therapie der zweiten Wahl durchgeführt werden.
Evidenzbasierte Empfehlung, Empfehlungsgrad: B ⇑, Konsensstärke: 100%

Bei Kindern und Jugendlichen mit HeFH und Indikation zur medikamentösen Therapie sollte bei unzureichendem Therapieerfolg unter Monotherapie mit Statinen eine Kombinationstherapie mit Ezetimib erfolgen.
Evidenzbasierte Empfehlung, Empfehlungsgrad: B ⇑, Konsensstärke: 90%

Andere medikamentöse Therapien für HeFH

Bei Kindern und Jugendlichen mit HeFH und Indikation zur medikamentösen Therapie sollte eine Behandlung mit PCSK9-Hemmern durchgeführt werden, wenn andere Therapieoptionen keine ausreichende Wirksamkeit gezeigt haben oder nicht vertragen wurden.
Die Indikationsstellung für eine Behandlung mit PCSK9-Hemmern sollte durch eine spezialisierte pädiatrische Lipidambulanz erfolgen.
Eine Therapiekontrolle sollte nach ca. 3 Monaten durchgeführt werden.
Evidenzbasierte Empfehlung, Empfehlungsgrad: B ⇑, Konsensstärke: 100%

Bei Kindern und Jugendlichen mit HeFH sollte auf eine Behandlung mit Gallensäurebindern verzichtet werden.
Evidenzbasierte Empfehlung, Empfehlungsgrad: B ⇑, Konsensstärke: 100%

Bei Kindern und Jugendlichen mit HeFH sollte auf eine Behandlung mit Fibraten verzichtet werden.
Evidenzbasierte Empfehlung, Empfehlungsgrad: B ⇑, Konsensstärke: 88%

Bei Kindern und Jugendlichen mit HeFH soll auf eine Behandlung mit Niacin verzichtet werden.
EK-Empfehlung, Konsensstärke: 100%

Bi-allelische Hypercholesterolämie (BiFH)

Bei Kindern und Jugendlichen mit BiFH oder LDL-C min. 2x > 10,3 mmol/L (400 mg/dL) soll zusätzlich zu den Maßnahmen für einen gesunden Lebensstil umgehend eine Behandlung eingeleitet werden.
Diese Behandlung sollte nach folgendem Eskalationsschema bis zum Erreichen des Zielwertes LDL-C < 3,0 mmol/L (< 115 mg/dL) durchgeführt werden (siehe Flussdiagramm):
1. Kombinationstherapie: hochwirksames Statin + Ezetimib
2. PCSK9-Hemmer: Therapieversuch von 8 Wochen, weiterführen bei LDL-C Reduktion > 15%, sonst absetzen
3. ANGPTL3-Inhibitoren
4. Lipoproteinapherese

Patienten mit einer BiFH sollten in einem spezialisierten pädiatrischen Lipidzentrum betreut werden.
EK-Empfehlung, Konsensstärke: 100%

Multifaktorielle Dyslipidämie (MFD)

Bei Kindern und Jugendlichen mit MFD kann nach Ausschöpfung der Maßnahmen für einen gesunden Lebensstil und Behandlung von sekundären Lipidstörungen bei persistierender Erhöhung von LDL-C > 4,1 mmol/L (> 160 mg/dL) mit oder ohne begleitender Hypertriglyzeridämie eine medikamentöse Behandlung mit Statinen und/oder Ezetimib analog zu den Empfehlungen zur Behandlung der HeFH (siehe oben) erwogen werden.
EK-Empfehlung, Konsensstärke: 88%

Zielwert ist ein LDL-C < 3,5 mmol/L (< 135 mg/dL).

Bei ausgeprägter Hypertriglyzeridämie (z.B. > 6,78 mmol/L [600 mg/dL]) kann eine Behandlung mit Fibraten erwogen werden.
EK-Empfehlung, Konsensstärke: 100%

Autoren:
Berthold Koletzko, Johannes Häberle, Juliane Grünzner, Bernadeta Patro-Golab, Diana Ballhausen, Thu Giang Le Thi, Stefan Arens, Susanne Bechtold-Dalla Pozza, Marianne Becker, Katharina Dokoupil, Sarah Egert, Susanne Greber-Platzer, Frank Jochum, Christine Joisten, Clemens Kamrath, Olga Kordonouri, Joachim Kreuder, Ulrich Laufs, Georg Leipold, Stefan Lorkowski, Thomas Maibaum, Hans-Joachim Mentzel, Renate Oberhoffer-Fritz, Uwe Popert, Christian Schlein, Heribert Schunkert, Anja Vogt, Burkhard Voigt, Daniel Weghuber

Korrespondenzanschrift:
Prof. Dr. med. Dr. h.c. mult. Berthold Koletzko
Dr. von Haunersches Kinderspital, LMU Klinikum München
office.koletzko@med.lmu.de

Version 2.1, 25.08.2026
Verfügbar unter:
https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/027-068

Federführende Fachgesellschaft
Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin e.V (DGKJ)

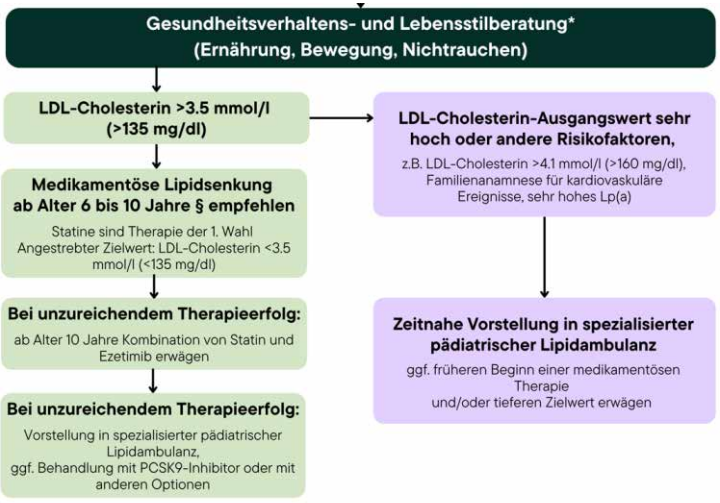
Mit-federführende Fachgesellschaften
Gesellschaft für Angeborene Stoffwechselstörungen e.V. (GfAS, vormals APS)
Deutsche Gesellschaft für Lipidologie e. V. (DGFL) - Lipid-Liga

Das dieser Veröffentlichung zugrundliegende Projekt Hyperlip-Kid wurde mit Mitteln des Innovationsausschusses beim Gemeinsamen Bundesausschuss unter dem Förderkennzeichen 01VSF23011 gefördert.

S3-Leitlinie zur Diagnostik und Therapie von Hyperlipidämie bei Kindern und Jugendlichen

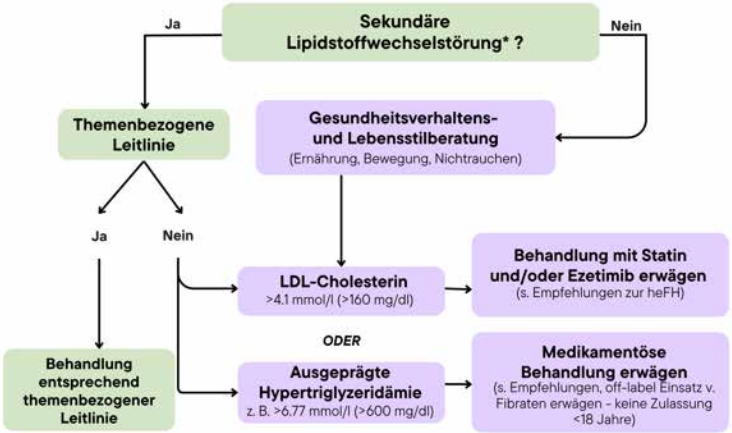
Version 2.1 (25.08.2026)

Heterozygote familiäre Hypercholesterinämie (HeFH)



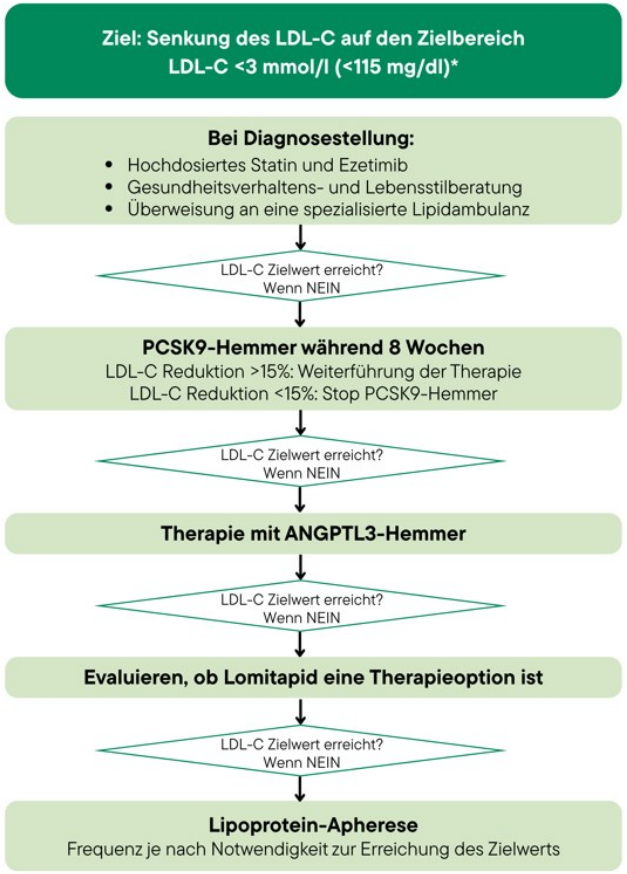
**Je nach Ausgangswert des LDL-Cholesterins kann ein gleichzeitiger Beginn einer medikamentösen Behandlung in Erwägung gezogen werden*
§ Abhängig vom Zulassungsalter des gewählten Medikamentes

Multifaktorielle Dyslipidämien (MFD)



** Ausführliche Beschreibung zu der Sekundären Lipidstoffwechelstörung verweisen wir auf die Tabelle 5 in der Langfassung der Leitlinie (https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/027-068)*

Bi-allelische Hypercholesterolämie (BiFH)



**Wenn die Bildgebung Anhaltspunkte für eine bereits vorliegende Atherosklerose/kardiovaskulären Krankheit zeigt, kann analog zu den Empfehlungen bei Erwachsenen ein niedrigerer Zielwert diskutiert werden.*
Eine Lebertransplantation kann bei schwer betroffenen HoFH-Patientinnen und -Patienten in Erwägung gezogen werden, die auf die oben genannten Therapieoptionen nicht ansprechen oder wenn diese Therapieoptionen nicht verfügbar sind.

Version: 25.08.2026

Autoren:
Berthold Koletzko, Johannes Häberle, Juliane Grünzner, Bernadeta Patro-Golab, Diana Ballhausen, Thu Giang Le Thi, Stefan Arens, Susanne Bechtold-Dalla Pozza, Marianne Becker, Katharina Dokoupil, Sarah Egert, Susanne Greber-Platzer, Frank Jochum, Christine Joisten, Clemens Kamrath, Olga Kordonouri, Joachim Kreuder, Ulrich Laufs, Georg Leipold, Stefan Lorkowski, Thomas Maibaum, Hans-Joachim Mentzel, Renate Oberhoffer-Fritz, Uwe Popert, Christian Schlein, Heribert Schunkert, Anja Vogt, Burkhard Voigt, Daniel Weghuber

Korrespondenzanschrift:
Prof. Dr. med. Dr. h.c. mult. Berthold Koletzko
Dr. von Haunersches Kinderspital, LMU Klinikum München
office.koletzko@med.lmu.de

Version 2.1, 25.08.2026
Verfügbar unter:
https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/027-068

Federführende Fachgesellschaft
Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin e.V (DGKJ)

Mit-federführende Fachgesellschaften
Gesellschaft für Angeborene Stoffwechselstörungen e.V. (GfAS, vormals APS)
Deutsche Gesellschaft für Lipidologie e. V. (DGFL) - Lipid-Liga

Das dieser Veröffentlichung zugrundliegende Projekt Hyperlip-Kid wurde mit Mitteln des Innovationsausschusses beim Gemeinsamen Bundesausschuss unter dem Förderkennzeichen 01VSF23011 gefördert.