



**Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen
Vergleichstherapie**

und

**Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der
zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V**

und

**Schriftliche Beteiligung der wissenschaftlich-medizinischen
Fachgesellschaften und der Arzneimittelkommission der
deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) zur Bestimmung der
zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V**

Vorgang: 2020-B-393 Evolocumab

I. Zweckmäßige Vergleichstherapie: Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 Verfo G-BA

Evolocumab

Heterozygote und homozygote familiäre Hypercholesterinämie bei Patienten ab 10 Jahren

Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 Verfo

Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.	Siehe Übersicht „II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet“.
Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.	LDL-Apherese
Beschlüsse/Bewertungen/Empfehlungen des Gemeinsamen Bundesausschusses zu im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimitteln/nicht-medikamentösen Behandlungen	<p><u>LDL-Apherese:</u> Richtlinie des G-BA zu Untersuchungs- und Behandlungsmethoden der vertragsärztlichen Versorgung - Ambulante Durchführung der Apheresen als extrakorporales Hämotherapieverfahren</p> <p><u>Ezetimib:</u></p> <ul style="list-style-type: none">– Therapiehinweis zu Ezetimib vom 17. Dezember 2009 mit Beschluss vom 22. November 2018 aufgehoben– IQWiG-Rapid Report zu Ezetimib <p><u>Beschlüsse über die Nutzenbewertung nach 35 a SGBV</u> Evolocumab vom 2. September 2018 und 9. März 2016 Alirocumab vom 2. Mai 2019 und 4. Mai 2016</p> <p><u>Verordnungseinschränkungen und -ausschlüsse in der Arzneimittelversorgung AM-RL Anlage III</u> 35. Lipidsenker 35a. Evolocumab 35b. Alirocumab</p>
Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.	Siehe systematische Literaturrecherche

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Wirkstoff ATC-Code Handelsname	Anwendungsgebiet (Text aus Fachinformation)
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Evolocumab C10AX13 Repatha	<p><u>Neue Anwendungsgebiete</u></p> <p>Repatha wird bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 10 bis 11 Jahren mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie in Kombination mit anderen lipidsenkenden Therapien angewendet.</p> <p>Repatha wird bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 10 bis 17 Jahren mit primärer Hypercholesterinämie (heterozygot familiär und nicht-familiär) oder gemischter Dyslipidämie zusätzlich zu diätetischer Therapie angewendet:</p> <ul style="list-style-type: none"> • in Kombination mit einem Statin oder einem Statin mit anderen lipidsenkenden Therapien bei Patienten, die mit der maximal tolerierbaren Statin-Dosis die LDL-C-Ziele nicht erreichen, oder • allein oder in Kombination mit anderen lipidsenkenden Therapien bei Patienten mit Statintoleranz oder für welche ein Statin kontraindiziert ist.
HMG-CoA-Reduktase-Hemmer (Statine), wie z.B.:	
Pravastatin C10AA03 generisch	<p><u>Hypercholesterinämie</u></p> <p>Behandlung von primärer Hypercholesterinämie oder gemischter Dyslipidämie, zusätzlich zu einer Diät, wenn das Ansprechen auf eine Diät und andere nicht-pharmakologische Maßnahmen (z. B. körperliche Betätigung, Gewichtsabnahme) nicht ausreichend ist</p> <p><u>Primäre Prävention</u></p> <p>Verringerung der kardiovaskulären Mortalität und Morbidität zusätzlich zu einer Diät bei Patienten mit mittlerer oder schwerer Hypercholesterinämie, und mit einem hohen Risiko eines ersten kardiovaskulären Ereignisses (siehe Abschnitt 5.1).</p> <p><u>Sekundäre Prävention</u></p> <p>Verringerung der kardiovaskulären Mortalität und Morbidität bei Patienten mit einem Myokardinfarkt (MI) oder instabiler Angina pectoris in der Anamnese, und entweder normalen oder erhöhten Cholesterinwerten zusätzlich zur Korrektur anderer Risikofaktoren (siehe Abschnitt 5.1).</p> <p><u>Pharmakodynamische Eigenschaften; Klinische Wirksamkeit: Kinder und Jugendliche (8 – 18 Jahre)</u></p> <p><i>Eine doppelblinde, placebokontrollierte Studie mit 214 Kindern und Jugendlichen mit heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie wurde über 2 Jahre durchgeführt. [...] Gepoolte Daten für Kinder und Jugendliche zeigten eine signifikante Senkung von LDL-C um 22,9 % und von Gesamtcholesterin um 17,2 %. Dies entspricht der nachgewiesenen Wirksamkeit von 20 mg Pravastatin in Erwachsenen. [...]</i></p> <p><i>Es waren keine Unterschiede zwischen der Pravastatin-Gruppe und der Placebo-Gruppe bei den untersuchten endokrinen Parametern [ACTH, Cortisol, DHEAS, FSH, LH, TSH, Estradiol (Mädchen) oder Testosteron (Jungen)] feststellbar. Im Vergleich zu Placebo wurden keine Unterschiede in der Entwicklung,</i></p>

	<p>keine Änderungen im Volumen der Hoden und keine Unterschiede in den Tanner-Stadien beobachtet. Die Power der Studie, Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen festzustellen, war gering. Die Langzeit-Wirksamkeit der Pravastatin-Therapie in der Kindheit auf die Morbidität und Mortalität im Erwachsenenalter wurde nicht nachgewiesen. (FI Pravastatin AbZ 2018-09)</p>
<p>Atorvastatin C10AA05 generisch</p>	<p><u>Hypercholesterinämie</u> Die Anwendung von Atorvastatin Hennig ist zusätzlich zu einer Diät angezeigt zur Senkung erhöhter Gesamtcholesterin-, LDL-Cholesterin-, Apo-Lipoprotein-B- und Triglyzeridspiegel bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab zehn Jahren mit Primärer Hypercholesterinämie, einschließlich Familiärer Hypercholesterinämie (heterozygote Variante) oder Kombiniertes (gemischter) Hyperlipidämie (entsprechend Typ IIa und IIb nach Fredrickson), wenn Diät und andere nicht pharmakologische Maßnahmen keine ausreichende Wirkung erbringen. Atorvastatin Hennig ist auch zur Senkung von Gesamt- und LDL-Cholesterin bei Erwachsenen mit Homozygoter Familiärer Hypercholesterinämie angezeigt – entweder zusätzlich zu anderen lipidsenkenden Maßnahmen (z. B. LDL-Apherese) oder falls solche Behandlungsmöglichkeiten nicht verfügbar sind.</p> <p><u>Vorbeugung kardiovaskulärer Erkrankungen</u> zur Vorbeugung kardiovaskulärer Ereignisse bei erwachsenen Patienten, deren Risiko für ein erstes kardiovaskuläres Ereignis als hoch eingestuft wird (siehe Abschnitt 5.1), zusätzlich zur Behandlung weiterer Risikofaktoren.</p> <p><u>Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung: Kinder und Jugendliche</u> <i>In einer 3-jährigen Studie zur Bewertung von Gesamtreifung und -entwicklung [...] sowie Messung von Größe und Gewicht wurden keine klinisch signifikanten Auswirkungen auf Wachstum und Geschlechtsreife festgestellt.</i></p> <p><u>Pharmakodynamische Eigenschaften: Heterozygote familiäre Hypercholesterinämie bei pädiatrischen Patienten im Alter von 10 bis 17 Jahren</u> <i>In einer doppelblinden, placebokontrollierten Studie, die in eine offene Phase überging, wurden 187 Jungen und Mädchen [...] im Alter von 10 bis 17 Jahren [...], die an heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie oder einer schweren Hypercholesterinämie litten, für 26 Wochen auf Atorvastatin (n = 140) oder Placebo (n = 47) randomisiert und erhielten anschließend alle Atorvastatin für weitere 26 Wochen. [...] In der 26-wöchigen Doppelblindphase führte Atorvastatin zu einem signifikanten Abfall der Plasmaspiegel von Gesamtcholesterin, LDL-C, Triglyceriden und Apolipoprotein B. [...]</i> <i>Eine weitere Kinderstudie mit Atorvastatin im Vergleich zu Colestipol bei Patienten mit Hypercholesterinämie im Alter von 10 bis 18 Jahren zeigte, dass in der Woche 26 Atorvastatin (n = 25) im Vergleich zu Colestipol (n = 31) zu einem signifikanten (p < 0,05) Abfall des LDL-C führte.</i> <i>In einer Compassionate-Use-Studie wurden Patienten mit schwerer Hypercholesterinämie (einschließlich homozygoter Hypercholesterinämie) behandelt. [...]. Die Studie ging über drei Jahre und das LDL-Cholesterin wurde um 36 % gesenkt.</i> <i>Langzeiterfahrungen zu den Auswirkungen einer Atorvastatintherapie in der Kindheit auf eine verringerte Morbidität und Mortalität im Erwachsenenalter liegen nicht vor. [...]</i> (FI Atorvastatin Hennig® 2020-03)</p>
<p>Fluvastatin C10AA04 generisch</p>	<p><u>Dyslipidämie</u> Behandlung von Erwachsenen mit primärer Hypercholesterinämie oder gemischter Dyslipidämie, als Zusatz zu einer Diät, wenn das Ansprechen auf die Diät und andere nichtpharmakologische Maßnahmen (z. B. körperliches Training, Gewichtsreduktion) unzureichend ist.</p> <p><u>Sekundärprävention bei koronarer Herzkrankheit</u> Sekundärprävention schwerwiegender unerwünschter kardialer Ereignisse bei Erwachsenen mit koronarer Herzkrankheit nach perkutaner Koronarintervention (siehe Abschnitt 5.1).</p>

	<p><u>Dosierung und Art der Anwendung: Kinder und Jugendliche mit heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie</u> [...] Die empfohlene Anfangsdosis ist eine Kapsel Fluvastatin 20 mg. Dosisanpassungen sollten in Abständen von 6 Wochen erfolgen. [...] Die maximal verabreichte Tagesdosis ist 80 mg [...]. Über die Anwendung von Fluvastatin in Kombination mit Nikotinsäure, Colestyramin oder Fibraten bei Kindern und Jugendlichen liegen keine Untersuchungen vor. Fluvastatin wurde nur bei Kindern ab 9 Jahren mit heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie untersucht.</p> <p><u>Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung: Kinder und Jugendliche mit heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie</u> Bei Patienten unter 18 Jahren wurden Wirksamkeit und Sicherheit nicht über einen Behandlungszeitraum von mehr als zwei Jahren untersucht. Es liegen keine Daten zur physischen, intellektuellen und sexuellen Reifung bei Langzeitbehandlung vor. Die langfristige Wirksamkeit einer Therapie mit Fluvastatin im Kindesalter zur Reduzierung der Morbidität und Mortalität im Erwachsenenalter wurde nicht untersucht [...]. Fluvastatin wurde nur bei Kindern ab 9 Jahren mit heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie untersucht [...]. Bei präpubertären Kindern sollten vor Einleitung der Behandlung die potenziellen Risiken und Vorteile sorgfältig bewertet werden, da für diese Gruppe nur sehr beschränkte Erfahrungen vorliegen.</p> <p><u>Pharmakodynamische Eigenschaften: Kinder und Jugendliche mit heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie</u> Die Sicherheit und Wirksamkeit von Fluvastatin bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 9-16 Jahren mit heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie wurde in 2 offenen, nicht kontrollierten klinischen Studien über einen Zeitraum von 2 Jahren untersucht. 114 Patienten (66 Jungen und 48 Mädchen) erhielten Fluvastatin [...]. In die erste Studie wurden 29 präpubertäre Jungen im Alter von 9-12 Jahren [...] aufgenommen. [...] In die zweite Studie wurden 85 männliche und weibliche Patienten im Alter von 10-16 Jahren aufgenommen [...]. [...] In der ersten Studie (mit präpubertären Jungen) senkte Fluvastatin [...] die Plasmaspiegel des Gesamt-Cholesterins und des LDL-Cholesterins um 21 % bzw. 27 %. [...]. In der zweiten Studie (mit pubertären oder postpubertären Mädchen und Jungen) senkte [...] Fluvastatin die Plasmaspiegel des Gesamt-Cholesterins und des LDL-Cholesterins um 22 % bzw. 28 %. [...]. [...] (FI Fluvastatin ratiopharm® 2018-07)</p>
Rosuvastatin C10AA07 Rosuvastatin Heumann®	<p><u>Behandlung von Hypercholesterinämie</u> Erwachsene, Jugendliche und Kinder ab 6 Jahren mit primärer Hypercholesterinämie (Typ IIa einschließlich heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie) oder gemischter Dyslipidämie (Typ IIb), zusätzlich zu einer Diät, wenn das Ansprechen auf eine Diät und andere nicht pharmakologische Maßnahmen (z. B. Bewegung, Gewichtsreduktion) nicht ausreichend sind.</p> <p><u>Homozygote familiäre Hypercholesterinämie</u> Erwachsene, Jugendliche und Kinder ab 6 Jahren mit homozygoter Hypercholesterinämie zusätzlich zu einer Diät und anderen lipidsenkenden Maßnahmen (z. B. LDL-Apherese) oder wenn solche Maßnahmen nicht geeignet sind.</p> <p><u>Vorbeugung kardiovaskulärer Ereignisse</u> Vorbeugung schwerwiegender kardiovaskulärer Ereignisse bei Patienten mit erwartet hohem Risiko für erstmalige kardiovaskuläre Ereignisse (siehe Abschnitt 5.1), in Ergänzung der Korrektur anderer Risikofaktoren.</p> <p><u>Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung: Kinder und Jugendliche</u> [...] Nach einer 2-jährigen Behandlung mit der Studienmedikation wurde kein Einfluss auf Wachstum, Gewicht, BMI oder geschlechtliche Reifung festgestellt.</p> <p><u>Pharmakodynamische Eigenschaften; Spezielle Patientengruppen Kinder und Jugendliche</u> In einer randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Multi-Center-Studie über 12 Wochen [...], gefolgt von einer 40-wöchigen [...], offenen Rosuvastatin-Dosis-Titrationsphase, erhielten Patienten mit heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie im Alter von 10 – 17 Jahren [...] 5, 10 oder 20 mg</p>

	<p>Rosuvastatin bzw. Placebo täglich über einen Zeitraum von 12 Wochen. Anschließend erhielten alle Patienten für 40 Wochen täglich Rosuvastatin. [...] Rosuvastatin senkte das LDL-C um 38,3 % (bei 5 mg), 44,6 % (bei 10 mg) und 50 % (bei 20 mg) verglichen mit 0,7 % unter Placebo. Am Ende der 40-wöchigen, offenen Titration bis zu [...] einer Maximaldosis von 20 mg einmal täglich, hatten 70 von 173 Patienten (40,5 %) das Ziel von weniger als 2,8 mmol/l LDL-C erreicht.</p> <p>Nach einer 52-wöchigen Behandlung mit der Studienmedikation zeigte sich kein Einfluss auf Wachstum, Körpergewicht, BMI oder sexuelle Reifung [...] (FI Rosuvastatin Heumann® 2018-10)</p>
<p>Simvastatin C10AA01 generisch</p>	<p><u>Hypercholesterinämie</u> Zur Behandlung der primären oder gemischten Hyperlipidämie begleitend zu Diät, wenn Diät und andere nicht pharmakologische Maßnahmen (z. B. körperliches Training und Gewichtsabnahme) allein nicht ausreichen. Zur Behandlung der homozygoten familiären Hypercholesterinämie (HoFH). Simva-Hennig® wird begleitend zu Diät und anderen lipidsenkenden Maßnahmen (z. B. LDL [low density lipoprotein]-Apherese) angewandt oder wenn solche Maßnahmen nicht geeignet sind.</p> <p><u>Kardiovaskuläre Prävention</u> Zur Senkung kardiovaskulärer Mortalität und Morbidität bei Patienten mit manifester atherosklerotischer Herzerkrankung oder Diabetes mellitus, deren Cholesterinwerte normal oder erhöht sind. Begleitend zur Korrektur anderer Risikofaktoren und kardioprotektiver Therapie (siehe Abschnitt 5.1).</p> <p><u>Dosierung und Art der Anwendung: Kinder und Jugendliche</u> Die übliche empfohlene Dosis bei Kindern und Jugendlichen [...] mit heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie beträgt zu Beginn der Behandlung 10 mg pro Tag als Einzeldosis [...]. Der empfohlene Dosierungsbereich liegt bei 10 – 40 mg Simvastatin pro Tag; die empfohlene Höchstdosis beträgt 40 mg pro Tag. [...] Die Erfahrung mit Simvastatin bei Kindern im vorpubertären Alter ist begrenzt.</p> <p><u>Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung: Kinder und Jugendliche</u> Sicherheit und Wirksamkeit von Simvastatin bei Patienten mit heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie im Alter zwischen 10 und 17 Jahren wurden in einer kontrollierten klinischen Studie [...] untersucht. Die mit Simvastatin behandelten Patienten wiesen ein Nebenwirkungsprofil auf, das im Allgemeinen dem Profil der mit Placebo behandelten Patienten entsprach. Dosierungen über 40 mg wurden an dieser Population nicht untersucht. In dieser limitierten kontrollierten Studie gab es keine Anzeichen für Auswirkungen auf das Größenwachstum oder die sexuelle Entwicklung [...] beobachtet. Wirksamkeit und Sicherheit bei Patienten unter 18 Jahren wurden nicht über eine Behandlungsdauer über 48 Wochen untersucht. Langzeitauswirkungen auf die physische, intellektuelle und sexuelle Entwicklung sind derzeit nicht bekannt. [...]</p> <p><u>Pharmakodynamische Eigenschaften: Kinder und Jugendliche</u> In einer doppelblinden, plazebokontrollierten Studie erhielten 175 Patienten [...] im Alter zwischen 10 und 17 Jahren [...] mit heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie (HeFH) über einen Zeitraum von 24 Wochen (Basisstudie) randomisiert Simvastatin oder Placebo. [...] Die Dosierung von Simvastatin (täglich als Einzeldosis am Abend) betrug in den ersten 8 Wochen 10 mg, in den nächsten 8 Wochen 20 mg und danach 40 mg. In einer 24-wöchigen Studienerweiterung wurden 144 Patienten zur Fortsetzung der Therapie ausgewählt. Diese erhielten 40 mg Simvastatin oder Placebo. Simvastatin verringerte die Plasmakonzentrationen von LDL-Cholesterin, Triglyzeriden und Apo B signifikant. Die Ergebnisse der Studienerweiterung nach der 48. Woche waren vergleichbar mit den Ergebnissen der Basisstudie. [...] Nach 24-wöchiger Behandlung mit Simvastatin [...] führte die Einnahme von Simvastatin zu einer Senkung des mittleren LDL-Cholesterinwertes um 36,8 % (Placebo: 1,1 % Anstieg im Vergleich zum Ausgangswert), des Apo B um 32,4 % (Placebo: 0,5 %) und der medianen Triglyzeridwerte um 7,9 % (Placebo: 3,2 %) sowie zu einer Erhöhung der mittleren HDL-Cholesterinwerte um 8,3 % (Placebo: 3,6 %). Die positiven Langzeitauswirkungen von Simvastatin auf kardiovaskuläre Ereignisse bei Kindern mit HeFH sind nicht bekannt. Sicherheit und Wirksamkeit von Dosierungen über 40 mg pro Tag bei Kindern mit heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie wurden nicht untersucht. Es liegen auch keine Daten zur Langzeitwirkung der Simvastatin-Therapie im Kindesalter auf die Reduzierung von Morbidität und Mortalität im Erwachsenenalter.</p>

	<p>vor. (FI Simva-Hennig® 2020-02)</p>
<p>Pitavastatin C10AA08 LIVAZO</p>	<p>Livazo ist angezeigt zur Senkung erhöhter Gesamtcholesterin (TC)- und LDL-C-Werte bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab 6 Jahren mit primärer Hypercholesterinämie – einschließlich der heterozygoten familiären Hypercholesterinämie – und kombinierter (gemischter) Dyslipidämie, wenn sich mit diätetischen und sonstigen nicht-medikamentösen Maßnahmen kein ausreichendes Ansprechen erzielen lässt.</p> <p><u>Dosierung und Art der Anwendung: Kinder und Jugendliche, Kinder und Jugendliche ab 6 Jahren:</u> Die Anwendung von Livazo bei Kindern sollte nur von Ärzten mit Erfahrung in der Behandlung einer Hyperlipidämie durchgeführt werden und der Therapiefortschritt sollte regelmäßig überprüft werden. Bei Kindern und Jugendlichen mit heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie beträgt die übliche Anfangsdosis 1 mg einmal täglich. [...] Bei Kindern ab 10 Jahren beträgt die maximale Tagesdosis 4 mg.</p> <p><u>Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung: Kinder und Jugendliche</u> Es liegen nur begrenzte Daten über die Langzeitwirkung auf Wachstum und sexuelle Entwicklung bei Kindern und Jugendlichen ab 6 Jahren vor, die Livazo einnehmen. [...]</p> <p><u>Pharmakodynamische Eigenschaften: Kinder und Jugendliche</u> In einer doppelblinden, randomisierten, multizentrischen, placebokontrollierten Studie NK-104-4.01EU [...] erhielten Kinder und jugendliche Patienten (≥ 6 Jahre und < 17 Jahre) mit Hochrisiko-Hyperlipidämie [...] 12 Wochen lang Pitavastatin 1 mg, 2 mg, 4 mg oder Placebo täglich. Zu Studienbeginn war bei den meisten Patienten eine heterozygote familiäre Hypercholesterinämie diagnostiziert worden [...]. Durch Pitavastatin 1, 2 und 4 mg wurde der mittlere LDL-C-Wert um 23,5 %, 30,1 % bzw. 39,3 % gesenkt, verglichen mit 1,0 % für Placebo. In einer 52-wöchigen offenen Verlängerungs- und Sicherheitsstudie NK-104-4.02EU [...] erhielten Kinder und jugendliche Patienten (≥ 6 Jahre und < 17 Jahre alt) mit Hochrisiko-Hyperlipidämie 52 Wochen lang Pitavastatin. [...] Die Mehrzahl der Patienten (n = 103) wurde auf täglich 4 mg Pitavastatin hochtitriert. Das mittlere LDL-C war am Endpunkt in Woche 52 um 37,8 % reduziert. [...] Die Senkung des mittleren LDL-C-Werts am Endpunkt in Woche 52 betrug 40,2 % für Patienten im Alter von ≥ 6 bis < 10 Jahren (n = 42), 36,7 % für Patienten im Alter von ≥ 10 bis < 16 Jahren (n = 61) und 34,5 % für Patienten im Alter von ≥ 16 bis < 17 Jahren (n = 9). [...]. Darüber hinaus war der mittlere Gesamtcholesterin-Wert am Endpunkt in Woche 52 um 29,5 % und der mittlere Triglyzerid-Wert um 7,6 % gesunken. [...] (FI Livazo 2020-12)</p>
<p>Lovastatin C10AA02 Lovastatin ratiopharm®</p>	<p>Zur Senkung erhöhter Gesamt- und LDL-Cholesterin-Spiegel im Plasma zusammen mit einer diätetischen Behandlung in Fällen, wenn der Patient primäre Hypercholesterinämie hat und sich eine Diät und andere nicht-pharmakologische Maßnahmen alleine als unzureichend erwiesen haben Zur Senkung erhöhter Cholesterin-Spiegel im Plasma bei der kombinierten Hypercholesterinämie und Hypertriglyceridämie, wenn der erhöhte Cholesterin-Spiegel im Plasma der hauptsächliche Grund für die Behandlung ist.</p> <p><u>Dosierung und Art der Anwendung: Kinder und Jugendliche</u> Die Sicherheit und Wirksamkeit von Lovastatin bei Kindern ist bisher noch nicht hinreichend nachgewiesen. Die derzeit vorliegenden Daten sind in Abschnitt 4.8 und 5.1 beschrieben. Dosierungsempfehlungen können jedoch nicht gegeben werden.</p> <p><u>Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung: Kinder und Jugendliche</u> In limitierten kontrollierten Studien [...] gab es keine Anzeichen für Auswirkungen auf das Größenwachstum oder die sexuelle Entwicklung bei heranwachsenden Jungen oder [...] Mädchen. [...] Lovastatin wurde weder bei präpubertären Kindern noch [...] bei Patienten unter 10 Jahren hinreichend untersucht.</p> <p><u>Pharmakodynamische Eigenschaften: Kinder und Jugendliche</u> In einer randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Studie erhielten 132 Jungen im Alter zwischen 10 und 17 Jahren mit heterozygoter familiärer</p>

	<p><i>Hypercholesterinämie [...] über einen Zeitraum von 48 Wochen randomisiert Lovastatin (n = 67) oder Placebo (n = 65). [...] Lovastatin verringerte den mittleren Ausgangswert des Gesamt-Cholesterins um 19,3 %, den mittleren LDL-Wert um 24,2 % und die mittleren Apolipoprotein B-Werte um 21 % signifikant. Ähnlich erhielten in einer anderen randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Studie 54 Mädchen im Alter zwischen 10 und 17 Jahren, [...] mit heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie [...] über einen Zeitraum von 24 Wochen randomisiert Lovastatin (n = 35) oder Placebo (n = 19).[...] Lovastatin verringerte den mittleren Ausgangswert des Gesamt-Cholesterins um 22,4 %, den mittleren LDL-Wert um 29,2 %, die mittleren Apolipoprotein B-Werte um 24,4 % und die mittleren Triglyzeridwerte um 22,7 % signifikant. Sicherheit und Wirksamkeit von Dosierungen über 40 mg pro Tag wurden bei Kindern nicht untersucht. Es liegen auch keine Daten zur Langzeitwirkung der Lovastatin-Therapie im Kindesalter auf die Reduzierung von Morbidität und Mortalität im Erwachsenenalter vor.</i></p> <p>(FI Lovastatin ratiopharm® 2020-08)</p>
Fibrate	
Fenofibrat C10AB05 generisch	<p>Fenofibrat 200 Heumann ist angezeigt als unterstützende Behandlung neben einer Diät oder anderen nicht-medikamentösen Therapien (z. B. sportlicher Betätigung, Gewichtsabnahme) für folgende Erkrankungen:</p> <ul style="list-style-type: none"> - schwere Hypertriglyceridämie mit oder ohne niedrige HDL-Cholesterinwerte, - gemischte Hyperlipidämie, wenn ein Statin kontraindiziert ist oder nicht vertragen wird, - bei gemischter Hyperlipidämie bei Patienten mit hohem kardiovaskulären Risiko zusätzlich zu einem Statin, wenn Triglycerid- und HDL-Cholesterinwerte nicht ausreichend kontrolliert werden können. <p><u>Dosierung und Art der Anwendung: Kinder und Jugendliche</u> <i>Die Unbedenklichkeit und Wirksamkeit von Fenofibrat bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren ist nicht hinreichend nachgewiesen. Es liegen keine Studien vor. Aus diesem Grund wird die Anwendung von Fenofibrat bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren nicht empfohlen.</i></p> <p>(FI Fenofibrat Heumann® 2018-01)</p>
Bezafibrat C10AB02 generisch	<p>[...] angezeigt als unterstützende Behandlung neben einer Diät oder anderen nicht-medikamentösen Therapien (z. B. sportlicher Betätigung, Gewichtsabnahme) für folgende Erkrankungen: schwere Hypertriglyceridämie mit oder ohne niedrige HDL-Cholesterinwert gemischte Hyperlipidämie, wenn ein Statin kontraindiziert ist oder nicht vertragen wird. Die vor der medikamentösen Behandlung eingeleiteten diätetischen Maßnahmen sollen während der Therapie beibehalten werden.</p> <p><u>Dosierung und Art der Anwendung: Kinder</u> <i>Bei Kindern ist die Dosierung mit Bezafibrat nicht hinreichend untersucht.</i></p> <p><u>Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung: Kinder</u> <i>Bei Kindern sollte die Indikation für eine Behandlung mit Bezafibrat besonders streng gestellt werden, da über die Langzeitverträglichkeit bei Kindern wenig bekannt ist.</i></p> <p>(FI Bezafibrat AbZ Pharma® 2014-08)</p>
Gemfibrozil C10AB04 generisch	<p>Gevilon ist angezeigt als unterstützende Behandlung neben einer Diät oder anderen nicht medikamentösen Therapien (z. B. sportlicher Betätigung, Gewichtsabnahme) für folgende Erkrankungen:</p> <ul style="list-style-type: none"> - schwere Hypertriglyceridämie mit oder ohne niedrige HDL-Cholesterin-Werte - gemischte Hyperlipidämie, wenn ein Statin kontraindiziert ist oder nicht vertragen wird - primäre Hypercholesterinämie, wenn ein Statin kontraindiziert ist oder nicht vertragen wird.

Primäre Prävention

Reduktion der kardiovaskulären Morbidität bei Männern mit erhöhtem Nicht-HDL-Cholesterin, bei denen ein hohes Risiko eines ersten kardiovaskulären Ereignisses besteht, wenn ein Statin kontraindiziert ist oder nicht vertragen wird (siehe Abschnitt 5.1).

Dosierung und Art der Anwendung: Kinder und Jugendliche

Eine Therapie mit Gemfibrozil ist bei Kindern noch nicht untersucht worden. Aufgrund der fehlenden Daten wird der Gebrauch von Gevilon bei Kindern nicht empfohlen.

(FI Gevilon® 2020-10)

Anionenaustauscherharze (Gallensäurebinder)

Colesevelam
C10AC04
Cholestagel®

Die gleichzeitige Anwendung von Cholestagel mit einem 3-Hydroxy-3-Methylglutaryl-Coenzym-A- (HMG-CoA-)Reduktaseinhibitor (Statin) ist als adjuvante Therapie zur Diät angezeigt, um eine additive Reduktion der Low-Density-Cholesterin-(LDL-C-)Spiegel bei erwachsenen Patienten mit primärer Hypercholesterinämie zu erzielen, bei denen mit einem Statin allein keine ausreichende Kontrolle möglich ist.

Cholestagel als Monotherapie ist als adjuvante Therapie zur Diät zur Reduktion des erhöhten Gesamt-Cholesterins und LDL-C bei erwachsenen Patienten mit primärer Hypercholesterinämie angezeigt, bei denen ein Statin als unangemessen betrachtet wird oder nicht gut vertragen wird.

Cholestagel kann auch in Kombination mit Ezetimib, mit oder ohne ein Statin, bei erwachsenen Patienten mit primärer Hypercholesterinämie einschließlich Patienten mit familiärer Hypercholesterinämie, angewendet werden (siehe Abschnitt 5.1).

Dosierung und Art der Anwendung: Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Cholestagel bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 0 und 17 Jahren ist bisher noch nicht erwiesen. Zurzeit vorliegende Daten werden in Abschnitt 5.1 beschrieben; eine Dosierungsempfehlung kann jedoch nicht gegeben werden.

Pharmakodynamische Eigenschaften: Kinder und Jugendliche

Bei Kindern und Jugendlichen wurden die Sicherheit und die Wirkung von täglich 1,9 g bzw. 3,8 g Cholestagel in einer 8-wöchigen, multizentrischen, randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Studie an 194 Jungen und Mädchen [...] im Alter von 10 – 17 Jahren mit heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie bei einer stabilen Statindosis (47 Patienten, 24 %) oder behandlungsnaiv in Bezug auf lipidsenkende Behandlungen (147 Patienten, 76 %) untersucht. Bei allen Patienten zeigte Cholestagel eine statistisch signifikante Senkung von LDL-C von 11 % bei 3,8 g/Tag und 4 % bei 1,9 g/Tag, im Vergleich zu einer Erhöhung von 3 % in der Placebogruppe. Bei Statin-naiven Patienten unter Monotherapie zeigte Cholestagel eine statistisch signifikante Senkung von LDL-C von 12 % bei 3,8 g/Tag und 7 % bei 1,9 g/Tag, im Vergleich zu einer Senkung von 1 % in der Placebogruppe [...]. Es wurden keine signifikanten Effekte auf das Wachstum, die sexuelle Reife, die Spiegel fettlöslicher Vitamine oder die Gerinnungsfaktoren festgestellt, und das Profil der Nebenwirkungen war vergleichbar mit dem der Placebogruppe.

Cholestagel wurde bisher in klinischen Prüfungen nicht direkt mit anderen Gallensäuren- Komplexbildnern verglichen.

Bisher wurden keine klinischen Studien durchgeführt, die zeigen konnten, ob eine Monotherapie mit Cholestagel oder eine Kombinationstherapie Effekte auf die kardiovaskuläre Morbidität oder Mortalität aufweist.

(FI Cholestagel® 2018-11)

Colestyramin
C10AC01
Generisch

- Die gleichzeitige Anwendung von Colestyramin mit einem HMG-CoA-Reduktaseinhibitor (Statin) ist als adjuvante Therapie zur Diät angezeigt, um eine additive Reduktion der LDL-Cholesterin-(LDL-C-)Spiegel bei Patienten mit primärer Hypercholesterinämie zu erzielen, bei denen mit einem Statin allein keine ausreichende Kontrolle möglich ist.
- Colestyramin als Monotherapie ist als adjuvante Therapie zur Diät zur Reduktion des erhöhten Gesamt- und LDL-Cholesterins bei Patienten

mit isolierter primärer Hypercholesterinämie angezeigt, bei denen ein Statin als unangemessen betrachtet wird oder nicht gut vertragen wird.

[...]

Dosierung und Art der Anwendung: Kinder und Jugendliche

Für Kinder wird die Dosierung nach dem Körpergewicht berechnet [...]. Um mögliche gastrointestinale Nebenwirkungen gering zu halten, ist es sinnvoll, die Behandlung bei Kindern immer mit einer Dosis/Tag zu beginnen. Anschließend sollte die Dosis schrittweise alle 5-7 Tage bis zum erwünschten therapeutischen Effekt gesteigert werden.

(FI Colestyramin-ratiopharm® 2018.08)

Andere Lipidsenker

Ezetimib
C10AX09
Ezetrol®

Primäre Hypercholesterinämie

EZETROL ist zusammen mit einem HMGCoA-Reduktase-Hemmer (Statin) eingenommen begleitend zu Diät angezeigt zur Anwendung bei Patienten mit primärer (heterozygoter familiärer und nicht familiärer) Hypercholesterinämie, bei denen die Therapie mit einem Statin allein nicht ausreicht. Eine Monotherapie mit EZETROL ist begleitend zu Diät angezeigt zur Anwendung bei Patienten mit primärer (heterozygoter familiärer und nicht familiärer) Hypercholesterinämie, bei denen ein Statin als ungeeignet erachtet oder nicht vertragen wird.

Prävention kardiovaskulärer Ereignisse

EZETROL ist zusätzlich zu einer bestehenden Statintherapie oder initial in Kombination mit einem Statin angezeigt zur Risikoreduktion von kardiovaskulären Ereignissen (siehe Abschnitt 5.1) bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit (KHK) und akutem Koronarsyndrom in der Vorgeschichte.

Homozygote familiäre Hypercholesterinämie (HoFH)

EZETROL ist zusammen mit einem Statin eingenommen begleitend zu Diät angezeigt zur Anwendung bei Patienten mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie. Die Patienten können weitere begleitende Therapien (wie LDL-Apherese) erhalten.

Dosierung und Art der Anwendung: Kinder und Jugendliche

Die Behandlung ist von einem Facharzt einzuleiten.

Kinder und Jugendliche ab 6 Jahren: Die Sicherheit und Wirksamkeit von Ezetimib bei Kindern im Alter von 6 bis 17 Jahren ist nicht erwiesen. Zurzeit vorliegende Daten werden [...] beschrieben; eine Dosierungsempfehlung kann jedoch nicht gegeben werden. Wenn EZETROL zusammen mit einem Statin verordnet wird, sind die Dosierungsempfehlungen für die Anwendung des Statins bei Kindern zu beachten. [...]

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung: Kinder und Jugendliche

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Ezetimib bei Patienten im Alter von 6 bis 10 Jahren mit heterozygoter familiärer oder nicht familiärer Hypercholesterinämie wurden in einer 12-wöchigen kontrollierten klinischen Studie untersucht. [...].

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Ezetimib zusammen mit Simvastatin bei Patienten im Alter von 10 bis 17 Jahren mit heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie wurden in einer kontrollierten klinischen Studie mit heranwachsenden Jungen [...] und Mädchen [...] untersucht. In dieser begrenzten kontrollierten Studie war im Allgemeinen keine Auswirkung auf Wachstum oder sexuelle Entwicklung bei den heranwachsenden Jungen oder Mädchen erkennbar [...].

[...] Die Langzeitwirkung einer Therapie mit Ezetimib bei Patienten unter 17 Jahren auf die Reduktion von Morbidität und Mortalität im Erwachsenenalter wurde nicht untersucht.

Pharmakodynamische Eigenschaften: Kinder und Jugendliche

[...]. In einer multizentrischen, doppelblinden, kontrollierten Studie wurden 142 Jungen [...] und 106 Mädchen [...] im Alter von 10 bis 17 Jahren [...] mit heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie (HeFH) [...] untersucht. Sie erhielten randomisiert 6 Wochen entweder 10 mg Ezetimib mit Simvastatin [...] oder Simvastatin allein [...], danach 27 Wochen Ezetimib zusammen mit [...] Simvastatin oder [...] Simvastatin allein sowie im Anschluss daran in einer offenen Studienverlängerung 20 Wochen Ezetimib mit Simvastatin [...]. Nach 6 Wochen führte die gemeinsame Gabe von Ezetimib und Simvastatin [...] zu signifikant niedrigeren Werten von Gesamtcholesterin (38 % vs. 26 %), LDL-Cholesterin (49 % vs. 34 %), Apolipoprotein B (39 % vs. 27 %) und Non-HDL-Cholesterin (47 % vs. 33 %) als Simvastatin [...] allein. Die Ergebnisse der Triglyzeridwerte [...] und HDL-Cholesterin [...] waren in beiden Behandlungsgruppen ähnlich. Nach 33 Wochen stimmten die Ergebnisse mit den Werten nach 6 Wochen überein, wobei signifikant mehr Patienten unter Ezetimib zusammen mit [...] Simvastatin [...] das gemeinsame Behandlungsziel [...] für LDL-Cholesterin erreichten als Patienten unter [...] Simvastatin [...]. Nach 53 Wochen, dem Ende der offenen Studienverlängerung, wurden die Wirkungen auf die Lipidwerte beibehalten. [...] Die Langzeitwirkung der Therapie mit Ezetimib bei Patienten unter 17 Jahren auf die Reduktion von Morbidität und Mortalität im Erwachsenenalter wurde nicht untersucht. (FI Ezetrol® 2020-09)

Ezetimib/
Simvastatin
C10BA02
Inegy®

Hypercholesterinämie

INEGY ist begleitend zu Diät angezeigt zur Anwendung bei Patienten mit primärer (heterozygoter familiärer und nicht familiärer) Hypercholesterinämie oder gemischter Hyperlipidämie, für die eine Therapie mit einem Kombinationspräparat geeignet ist:

- Patienten, bei denen eine Therapie mit einem Statin allein nicht ausreicht
- Patienten, die bereits mit einem Statin und Ezetimib behandelt werden

Homozygote familiäre Hypercholesterinämie (HoFH)

INEGY ist begleitend zu Diät angezeigt zur Anwendung bei Patienten mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie. Die Patienten können weitere begleitende Therapien (wie LDL[low-density lipoprotein]-Apherese) erhalten.

Dosierung und Art der Anwendung: **Kinder und Jugendliche**

Die Behandlung ist von einem Spezialisten einzuleiten.

Jugendliche ab 10 Jahren: [...] Die klinische Erfahrung bei pädiatrischen und jugendlichen Patienten (im Alter von 10 bis 17 Jahren) ist begrenzt. [...] Die empfohlene Anfangsdosis beträgt 10 mg/10 mg pro Tag am Abend [...]

Die Erfahrung bei Kindern vor der Pubertät ist begrenzt.

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung: **Kinder und Jugendliche**

Wirksamkeit und Sicherheit von Ezetimib bei Patienten im Alter von 6 bis 10 Jahren mit heterozygoter familiärer oder nicht familiärer Hypercholesterinämie wurden in einer 12-wöchigen kontrollierten klinischen Studie untersucht. [...]

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Ezetimib zusammen mit Simvastatin bei Patienten im Alter von 10 bis 17 Jahren mit heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie wurden in einer kontrollierten klinischen Studie mit heranwachsenden Jungen [...] und Mädchen [...] untersucht. In dieser begrenzten kontrollierten Studie war im Allgemeinen keine Auswirkung auf Wachstum oder sexuelle Entwicklung bei den heranwachsenden Jungen oder Mädchen erkennbar [...].

[...] Die Langzeitwirkung einer Therapie mit Ezetimib bei Patienten unter 17 Jahren auf die Reduktion von Morbidität und Mortalität im Erwachsenenalter wurde nicht untersucht.

Pharmakodynamische Eigenschaften: **Kinder und Jugendliche**

[...]. In einer multizentrischen, doppelblinden, kontrollierten Studie wurden 142 Jungen [...] und 106 Mädchen [...] im Alter von 10 bis 17 Jahren [...] mit heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie (HeFH) [...] untersucht. Sie erhielten randomisiert 6 Wochen entweder 10 mg Ezetimib mit Simvastatin [...] oder Simvastatin allein [...], danach 27 Wochen Ezetimib zusammen mit [...] Simvastatin oder [...] Simvastatin allein sowie im Anschluss daran in einer offenen Studienverlängerung 20 Wochen Ezetimib mit Simvastatin [...]. Nach 6 Wochen führte die gemeinsame Gabe von Ezetimib und Simvastatin [...] zu

signifikant niedrigeren Werten von Gesamtcholesterin (38 % vs. 26 %), LDL-Cholesterin (49 % vs. 34 %), Apolipoprotein B (39 % vs. 27 %) und Non-HDL-Cholesterin (47 % vs. 33 %) als Simvastatin [...] allein. Die Ergebnisse der Triglyzeridwerte [...] und HDL-Cholesterin [...] waren in beiden Behandlungsgruppen ähnlich. Nach 33 Wochen stimmten die Ergebnisse mit den Werten nach 6 Wochen überein, wobei signifikant mehr Patienten unter Ezetimib zusammen mit [...] Simvastatin [...] das gemeinsame Behandlungsziel [...] für LDL-Cholesterin erreichten als Patienten unter [...] Simvastatin [...]. Nach 53 Wochen, dem Ende der offenen Studienverlängerung, wurden die Wirkungen auf die Lipidwerte beibehalten. [...] Die Langzeitwirkung der Therapie mit Ezetimib bei Patienten unter 17 Jahren auf die Reduktion von Morbidität und Mortalität im Erwachsenenalter wurde nicht untersucht.
(FI Inegy® 2020-08)

Ezetimib/
Atorvastatin
Atozet® C10BA05

Hypercholesterinämie

Atozet ist begleitend zu einer Diät angezeigt zur Anwendung bei erwachsenen Patienten mit primärer (heterozygoter familiärer und nicht familiärer) Hypercholesterinämie oder gemischter Hyperlipidämie, für die eine Therapie mit einem Kombinationspräparat geeignet ist:

- Patienten, bei denen eine Therapie mit einem Statin allein nicht ausreicht
- Patienten, die bereits mit einem Statin und Ezetimib behandelt werden

Homozygote familiäre Hypercholesterinämie (HoFH)

Atozet ist begleitend zu einer Diät angezeigt zur Anwendung bei erwachsenen Patienten mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie. Die Patienten können weitere begleitende Therapien (wie LDL-Apherese) erhalten.

Dosierung und Art der Anwendung: **Kinder und Jugendliche**

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Atozet bei Kindern und Jugendlichen ist nicht erwiesen (siehe Abschnitt 5.2). Es liegen keine Daten vor.

Pharmakodynamische Eigenschaften:

[...] Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Atozet eine Freistellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in allen pädiatrischen Altersklassen in der Behandlung von Hypercholesterinämie und gemischter Hyperlipidämie gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

(FI Atozet® 2021-02)

Quellen: AMIce-Datenbank, Fachinformationen

Abteilung Fachberatung Medizin

Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V

Vorgang: 2020-B-393 (Evolocumab)

Auftrag von: Abt. AM
Bearbeitet von: Abt. FB Med
Datum: 10. Februar 2021

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis.....	3
1 Indikation.....	4
2 Systematische Recherche.....	4
3 Ergebnisse.....	5
3.1 G-BA Beschlüsse/IQWiG Berichte.....	5
3.2 Cochrane Reviews.....	17
3.3 Systematische Reviews.....	21
3.4 Leitlinien.....	26
4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie.....	35
Referenzen.....	38

Abkürzungsverzeichnis

ACS	akutem Koronarsyndrom
AE	Adverse Event
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften
CVD	cardiovascular disease
ECRI	ECRI Guidelines Trust
FH	Familiäre Hypercholesterolämie/Familial hypercholesterolaemia
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GIN	Guidelines International Network
GoR	Grade of Recommendations
HDL	High-density lipoprotein
HDL-C	high density lipoprotein cholesterol
HoFH	Homozygote familiäre Hypercholesterinämie
HR	Hazard Ratio
KHK	Koronare Herzkrankheit
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KI	Konfidenzintervall
LDL	Low Density Lipoprotein
LDL-C	Low-density lipoprotein cholesterol
LoE	Level of Evidence
Lp(a)	lipoprotein(a)
MACE	major cardiovascular events
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
OR	Odds Ratio
PCSK	proprotein convertasen subtilisin/kexin-9 inhibitors
RR	Relatives Risiko
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
TC	Total cholesterol
TG	Triglyceride
TRIP	Turn Research into Practice Database
WHO	World Health Organization

1 Indikation

Homozygot familiäre und heterozygot familiäre Hypercholesterinämie bei Kindern und Jugendlichen.

2 Systematische Recherche

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen und evidenzbasierten systematischen Leitlinien zur Indikation *homozygot familiäre und heterozygot familiäre Hypercholesterinämie* durchgeführt. Der Suchzeitraum wurde auf die letzten 5 Jahre eingeschränkt und die Recherche am 06.01.2021 abgeschlossen. Die Suche erfolgte in den aufgeführten Datenbanken bzw. Internetseiten folgender Organisationen: The Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews), MEDLINE (PubMed), AWMF, ECRI, G-BA, GIN, NICE, TRIP, SIGN, WHO. Ergänzend erfolgte eine freie Internetsuche nach aktuellen deutschen und europäischen Leitlinien. Die detaillierte Darstellung der Suchstrategie ist am Ende der Synopse aufgeführt.

In einem zweistufigen Screening wurden die Ergebnisse der Literaturrecherche bewertet. Die Recherche ergab 910 Quellen. Im ersten Screening wurden auf Basis von Titel und Abstract nach Population, Intervention, Komparator und Publikationstyp nicht relevante Publikationen ausgeschlossen. Zudem wurde eine Sprachrestriktion auf deutsche und englische Quellen vorgenommen. Im zweiten Screening wurden die im ersten Screening eingeschlossenen Publikationen als Volltexte gesichtet und auf ihre Relevanz und methodische Qualität geprüft. Dafür wurden dieselben Kriterien wie im ersten Screening sowie Kriterien zur methodischen Qualität der Evidenzquellen verwendet. Basierend darauf, wurden insgesamt 15 Quellen eingeschlossen. Es erfolgte eine synoptische Darstellung wesentlicher Inhalte der identifizierten Referenzen.

3 Ergebnisse

3.1 G-BA Beschlüsse/IQWiG Berichte

G-BA, 2020 [5].

Richtlinie Methoden vertragsärztliche Versorgung Anlage I: Anerkannte Untersuchungs- oder Behandlungsmethoden. (Richtlinie Methoden vertragsärztliche Versorgung).

Zuletzt geändert am 15. Oktober 2020, veröffentlicht im Bundesanzeiger (BAnz AT 19.01.2021 B1), in Kraft getreten am 20. Januar 2021.

Anlage I: Anerkannte Untersuchungs- oder Behandlungsmethoden

1. Ambulante Durchführung der Apheresen als extrakorporales Hämotherapieverfahren [...]

§ 3 Indikationen

LDL-Apheresen bei Hypercholesterinämie können nur durchgeführt werden bei Patienten

- mit familiärer Hypercholesterinämie in homozygoter Ausprägung oder
- mit schwerer Hypercholesterinämie, bei denen grundsätzlich mit einer über zwölf Monate dokumentierten maximalen diätetischen und medikamentösen Therapie das LDL-Cholesterin nicht ausreichend gesenkt werden kann.

Im Vordergrund der Abwägung der Indikationsstellung soll dabei das Gesamt-Risikoprofil des Patienten stehen.

LDL-Apheresen bei isolierter Lp(a)-Erhöhung können nur durchgeführt werden bei Patienten mit isolierter Lp(a)-Erhöhung über 60 mg/dl und LDL-Cholesterin im Normbereich sowie gleichzeitig klinisch und durch bildgebende Verfahren dokumentierter progredienter kardiovaskulärer Erkrankung (koronare Herzerkrankung, periphere arterielle Verschlusskrankheit oder zerebrovaskuläre Erkrankungen).

Immunapheresen bei aktiver rheumatoider Arthritis können nur durchgeführt werden bei Patienten, die auf eine mindestens sechsmonatige Behandlung mit mindestens drei Basistherapeutika (eines davon Methotrexat) in adäquater Dosierung und darüber hinaus auf die Behandlung mit Biologika (TNF-alpha-Inhibitoren und/oder Interleukin-1-Inhibitoren) nicht angesprochen haben oder bei denen eine Kontraindikation gegen diese Arzneimittel besteht. Ein Behandlungszyklus umfasst bis zu zwölf Immunapheresen, jeweils im wöchentlichen Abstand. Eine Wiederholung des Behandlungszyklus soll nur erfolgen, wenn mit dem ersten Zyklus ein relevanter klinischer Erfolg erreicht wurde (dokumentiert anhand validierter Aktivitäts-Scores, z. B. DAS-Score oder ACR-Score), und bedarf einer erneuten Genehmigung gemäß §§ 2 und 8.

G-BA, 2020 [3].

Anlage III Stand (letzte Änderung in Kraft getreten am): 11. Februar 2020

Übersicht über Verordnungseinschränkungen und -ausschlüsse in der Arzneimittelversorgung durch die Arzneimittel-Richtlinie und aufgrund anderer Vorschriften (§ 34 Absatz 1 Satz 6 und Absatz 3 SGB V), Hinweise zur wirtschaftlichen Ordnungsweise von nicht verschreibungspflichtigen Arzneimitteln für Kinder bis zum vollendeten 12. Lebensjahr und für Jugendliche mit Entwicklungsstörungen bis zum vollendeten 18. Lebensjahr sowie Verordnungseinschränkungen und -ausschlüsse von sonstigen Produkten.

35. Lipidsenker, Arzneimittel und sonstige Produkte

- ausgenommen bei bestehender vaskulärer Erkrankung (KHK, cerebrovaskuläre Manifestation, pAVK)
- ausgenommen bei hohem kardiovaskulärem Risiko (über 20% Ereignisrate/ 10 Jahre auf der Basis der zur Verfügung stehenden Risikokalkulatoren).

Rechtliche Grundlagen und Hinweise:

Verordnungsausschluss aufgrund von Rechtsverordnung für Aluminiumclofibrat, Orotsäure bei Hyperlipidämie.¹

Verordnungseinschränkung verschreibungspflichtiger Arzneimittel nach dieser Richtlinie.²

35a. Evolocumab

Dieser Wirkstoff ist nicht ordnungsfähig, solange er mit Mehrkosten im Vergleich zu einer Therapie mit anderen Lipidsenkern (Statine, Fibrate, Anionenaustauscher, Cholesterinresorptionshemmer) verbunden ist. Das angestrebte Behandlungsziel bei der Behandlung der Hypercholesterinämie oder gemischten Dyslipidämie ist mit anderen Lipidsenkern ebenso zweckmäßig, aber kostengünstiger zu erreichen. Für die Bestimmung der Mehrkosten sind die der zuständigen Krankenkasse tatsächlich entstehenden Kosten maßgeblich.

Dies gilt nicht für Patienten

- mit familiärer, homozygoter Hypercholesterinämie, bei denen medikamentöse und diätetische Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind, oder
- mit heterozygot familiärer oder nichtfamiliärer Hypercholesterinämie oder gemischter Dyslipidämie bei therapierefraktären Verläufen, bei denen grundsätzlich trotz einer über einen Zeitraum von 12 Monaten dokumentierten maximalen diätetischen und medikamentösen lipidsenkenden Therapie (Statine und/oder andere Lipidsenker bei Statin-Kontraindikation) der LDL-C-Wert nicht ausreichend gesenkt werden kann und daher davon ausgegangen wird, dass die Indikation zur Durchführung einer LDL-Apherese besteht. Es kommen nur Patienten mit gesicherter vaskulärer Erkrankung (KHK, cerebrovaskuläre Manifestation, pAVK) sowie regelhaft weiteren Risikofaktoren für kardiovaskuläre Ereignisse (z.B. Diabetes mellitus, Nierenfunktion GFR unter 60 ml/min) infrage sowie Patienten mit gesicherter familiärer heterozygoter Hypercholesterinämie unter Berücksichtigung des Gesamtrisikos familiärer Belastung.

Die Einleitung und Überwachung der Therapie mit Evolocumab muss durch Fachärzte für Innere Medizin und Kardiologie, Fachärzte für Innere Medizin und Nephrologie, Fachärzte für Innere Medizin und Endokrinologie und Diabetologie, Fachärzte für Innere Medizin und Angiologie, Fachärzte für Kinder- und Jugendmedizin mit Zusatz-Weiterbildung Kinder-Endokrinologie und –Diabetologie, Kinder-Nephrologie oder Schwerpunkt Kinder-

Kardiologie oder durch an Ambulanzen für Lipidstoffwechselstörungen tätige Fachärzte erfolgen.

35b. Alirocumab

Dieser Wirkstoff ist nicht verordnungsfähig, solange er mit Mehrkosten im Vergleich zu einer Therapie mit anderen Lipidsenkern (Statine, Fibrate, Anionenaustauscher, Cholesterinresorptionshemmer) verbunden ist. Das angestrebte Behandlungsziel bei der Behandlung der Hypercholesterinämie oder gemischten Dyslipidämie ist mit anderen Lipidsenkern ebenso zweckmäßig, aber kostengünstiger zu erreichen. Für die Bestimmung der Mehrkosten sind die der zuständigen Krankenkasse tatsächlich entstehenden Kosten maßgeblich.

Dies gilt nicht für Patienten

- mit heterozygot familiärer oder nicht-familiärer Hypercholesterinämie oder gemischter Dyslipidämie bei therapierefraktären Verläufen, bei denen grundsätzlich trotz einer über einen Zeitraum von 12 Monaten dokumentierten maximalen diätetischen und medikamentösen lipidsenkenden Therapie (Statine und/oder andere Lipidsenker bei Statin-Kontraindikation) der LDL-C-Wert nicht ausreichend gesenkt werden kann und daher davon ausgegangen wird, dass die Indikation zur Durchführung einer LDL-Apherese besteht. Es kommen nur Patienten mit gesicherter vaskulärer Erkrankung (KHK, cerebrovaskuläre Manifestation, pAVK) sowie regelhaft weiteren Risikofaktoren für kardiovaskuläre Ereignisse (z.B. Diabetes mellitus, Nierenfunktion GFR unter 60 ml/min) infrage sowie Patienten mit gesicherter familiärer heterozygoter Hypercholesterinämie unter Berücksichtigung des Gesamtrisikos familiärer Belastung.

Die Einleitung und Überwachung der Therapie mit Alirocumab muss durch Fachärzte für Innere Medizin und Kardiologie, Fachärzte für Innere Medizin und Nephrologie, Fachärzte für Innere Medizin und Endokrinologie und Diabetologie, Fachärzte für Innere Medizin und Angiologie oder durch an Ambulanzen für Lipidstoffwechselstörungen tätige Fachärzte erfolgen.

¹ Verordnungsausschluss aufgrund der Rechtsverordnung nach § 34 Abs. 3 SGB V (sog. Negativliste)

² Verordnungseinschränkung nach dieser Richtlinie (§ 92 Abs. 1 Satz 1 Halbsatz 3 SGB V in Verbindung mit § 16 Abs. 1 und 2 AM-RL).

G-BA, 2019 [6].

Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 4. Mai 2016 / 2. Mai 2019 – Alirocumab

Zugelassenes Anwendungsgebiet vom 23. September 2015:

Praluent[®] ist, begleitend zu einer Diät, angezeigt zur Behandlung bei Erwachsenen mit primärer Hypercholesterinämie (heterozygote familiäre und nicht familiäre) oder gemischter Dyslipidämie:

- in Kombination mit einem Statin oder mit einem Statin und anderen lipidsenkenden Therapieprinzipien bei Patienten, die mit einer maximal verträglichen Statintherapie die LDL-C-Zielwerte nicht erreichen, oder
- als Monotherapie oder in Kombination mit anderen lipidsenkenden Therapieprinzipien bei Patienten mit einer Statin- Unverträglichkeit oder wenn Statine kontraindiziert sind.

Zugelassenes neues Anwendungsgebiet vom 11. März 2019:

Established atherosclerotic cardiovascular disease Praluent is indicated in adults with established atherosclerotic cardiovascular disease to reduce cardiovascular risk by lowering LDL-C levels, as an adjunct to correction of other risk factors:

- in combination with the maximum tolerated dose of a statin with or without other lipidlowering therapies or,
- alone or in combination with other lipid-lowering therapies in patients who are statinintolerant, or for whom a statin is contraindicated

For study results with respect to effects on LDL-C, cardiovascular events and populations studied see section 5.1.

a) Erwachsene Patienten mit primärer (heterozygoter familiärer und nicht familiärer) Hypercholesterinämie oder gemischter Dyslipidämie, die mit der maximal tolerierbaren Statin-Dosis die LDL-C-Ziele nicht erreichen und für die Statine infrage kommen:

a1) Erwachsene Patienten (ohne bekannte atherosklerotische kardiovaskuläre Erkrankung (Myokardinfarkt, Schlaganfall oder periphere arterielle Verschlusskrankheit)) mit primärer Hypercholesterinämie (heterozygot familiär und nicht-familiär) oder gemischter Dyslipidämie, die mit der maximal tolerierbaren Statin-Dosis die LDL-C-Ziele nicht erreichen und für die Statine infrage kommen:

zweckmäßige Vergleichstherapie

- maximal tolerierte medikamentöse und diätetische Therapie zur Lipidsenkung

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Alirocumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

a2) Erwachsene Patienten (mit bekannter atherosklerotischer kardiovaskulärer Erkrankung (Myokardinfarkt, Schlaganfall oder periphere arterielle Verschlusskrankheit)) mit primärer Hypercholesterinämie (heterozygot familiär und nicht-familiär) oder gemischter Dyslipidämie, die mit der maximal tolerierbaren Statin-Dosis die LDL-C-Ziele nicht erreichen und für die Statine infrage kommen:

zweckmäßige Vergleichstherapie

- maximal tolerierte medikamentöse und diätetische Therapie zur Lipidsenkung

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Alirocumab gegenüber der maximal tolerierten medikamentösen und diätetischen Therapie zur Lipidsenkung:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

b) Patienten mit primärer (heterozygoter familiärer und nicht familiärer) Hypercholesterinämie oder gemischter Dyslipidämie, für die eine Statintherapie aufgrund von Kontraindikationen oder therapielimitierenden Nebenwirkungen nicht infrage kommt:

b1) Erwachsene Patienten (ohne bekannte atherosklerotische kardiovaskuläre Erkrankung (Myokardinfarkt, Schlaganfall oder periphere arterielle Verschlusskrankheit)) mit primärer (heterozygoter familiärer und nicht familiärer) Hypercholesterinämie oder gemischter Dyslipidämie, für die eine Statintherapie

aufgrund von Kontraindikationen oder therapielimitierenden Nebenwirkungen nicht infrage kommt:

zweckmäßige Vergleichstherapie

- andere (als Statine) Lipidsenker (Fibrate oder Anionenaustauscher oder Cholesterinresorptionshemmer) als Monotherapie und diätetische Therapie zur Lipidsenkung

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Alirocumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

b2) Erwachsene Patienten (mit bekannter atherosklerotischer kardiovaskulärer Erkrankung (Myokardinfarkt, Schlaganfall oder periphere arterielle Verschlusskrankheit)) mit primärer (heterozygoter familiärer und nicht familiärer) Hypercholesterinämie oder gemischter Dyslipidämie, für die eine Statintherapie aufgrund von Kontraindikationen oder therapielimitierenden Nebenwirkungen nicht infrage kommt:

zweckmäßige Vergleichstherapie

- andere (als Statine) Lipidsenker (Fibrate oder Anionenaustauscher oder Cholesterinresorptionshemmer) als Monotherapie und diätetische Therapie zur Lipidsenkung

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Alirocumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

c) Für Patienten, bei denen medikamentöse und diätetische Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind:

- LDL-Apherese (als „ultima ratio“ bei therapierefraktären Verläufen) ggf. mit begleitender medikamentöser lipidsenkender Therapie.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Alirocumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie für Patienten, bei denen medikamentöse und diätetische Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Fazit / Ausmaß des Zusatznutzens / Ergebnis

a), a1), a2), b), b1), b2), c): Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

G-BA, 2018 [7].

Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 9. März 2016 / 16. Juni 2016 / 6. September 2018 - Evolocumab

Zugelassenes Anwendungsgebiet vom 08. Mai 2018

Hypercholesterinämie und gemischte Dyslipidämie

Repatha wird bei Erwachsenen mit primärer Hypercholesterinämie (heterozygot familiär und nicht-familiär) oder gemischter Dyslipidämie zusätzlich zu diätetischer Therapie angewendet:

- in Kombination mit einem Statin oder einem Statin mit anderen lipidsenkenden Therapien bei Patienten, die mit der maximal tolerierbaren Statin-Dosis die LDL-C-Ziele nicht erreichen, oder
- allein oder in Kombination mit anderen lipidsenkenden Therapien bei Patienten mit Statintoleranz oder für welche ein Statin kontraindiziert ist.

Homozygote familiäre Hypercholesterinämie

Repatha wird bei Erwachsenen und Jugendlichen im Alter von 12 Jahren und älter mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie in Kombination mit anderen lipidsenkenden Therapien angewendet.

Bekannte atherosklerotische kardiovaskuläre Erkrankung

Repatha wird bei Erwachsenen mit bekannter atherosklerotischer kardiovaskulärer Erkrankung (Myokardinfarkt, Schlaganfall oder periphere arterielle Verschlusskrankheit) zur Reduktion des kardiovaskulären Risikos durch Verringerung der LDL-C-Werte zusätzlich zur Korrektur anderer Risikofaktoren angewendet:

- in Kombination mit einer maximal tolerierbaren Statin-Dosis mit oder ohne anderen lipidsenkenden Therapien, oder
- allein oder in Kombination mit anderen lipidsenkenden Therapien bei Patienten mit Statin-Intoleranz oder für welche ein Statin kontraindiziert ist.

Praluent® ist, begleitend zu einer Diät, angezeigt zur Behandlung bei Erwachsenen mit primärer Hypercholesterinämie (heterozygote familiäre und nicht familiäre) oder gemischter Dyslipidämie:

- in Kombination mit einem Statin oder mit einem Statin und anderen lipidsenkenden Therapieprinzipien bei Patienten, die mit einer maximal verträglichen Statintherapie die LDL-C-Zielwerte nicht erreichen, oder
- als Monotherapie oder in Kombination mit anderen lipidsenkenden Therapieprinzipien bei Patienten mit einer Statin- Unverträglichkeit oder wenn Statine kontraindiziert sind.

Zugelassenes neues Anwendungsgebiet vom 11. März 2019¹:

Established atherosclerotic cardiovascular disease Praluent is indicated in adults with established atherosclerotic cardiovascular disease to reduce cardiovascular risk by lowering LDL-C levels, as an adjunct to correction of other risk factors:

- in combination with the maximum tolerated dose of a statin with or without other lipidlowering therapies or,
- alone or in combination with other lipid-lowering therapies in patients who are statintolerant, or for whom a statin is contraindicated

For study results with respect to effects on LDL-C, cardiovascular events and populations studied see section 5.1.

a) Erwachsene Patienten mit primärer (heterozygoter familiärer und nicht familiärer) Hypercholesterinämie oder gemischter Dyslipidämie, die mit der maximal tolerierbaren Statin-Dosis die LDL-C-Ziele nicht erreichen und für die Statine infrage kommen:

a1) Erwachsene Patienten (ohne bekannte atherosklerotische kardiovaskuläre Erkrankung (Myokardinfarkt, Schlaganfall oder periphere arterielle Verschlusskrankheit)) mit primärer Hypercholesterinämie (heterozygot familiär und nicht-familiär) oder gemischter Dyslipidämie, die mit der maximal tolerierbaren Statin-Dosis die LDL-C-Ziele nicht erreichen und für die Statine infrage kommen:

zweckmäßige Vergleichstherapie

- maximal tolerierte medikamentöse und diätetische Therapie zur Lipidsenkung

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Alirocumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

a2) Erwachsene Patienten (mit bekannter atherosklerotischer kardiovaskulärer Erkrankung (Myokardinfarkt, Schlaganfall oder periphere arterielle Verschlusskrankheit)) mit primärer Hypercholesterinämie (heterozygot familiär und nicht-familiär) oder gemischter Dyslipidämie, die mit der maximal tolerierbaren Statin-Dosis die LDL-C-Ziele nicht erreichen und für die Statine infrage kommen:

zweckmäßige Vergleichstherapie

- maximal tolerierte medikamentöse und diätetische Therapie zur Lipidsenkung

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Alirocumab gegenüber der maximal tolerierten medikamentösen und diätetischen Therapie zur Lipidsenkung:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

a3) Erwachsene Patienten mit primärer Hypercholesterinämie (heterozygot familiär und nicht-familiär) oder gemischter Dyslipidämie, bei denen medikamentöse und diätetische Optionen zur Lipidsenkung (außer Alirocumab) ausgeschöpft worden sind

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

- Alirocumab oder LDL-Apherese (als „ultima ratio“ bei therapierefraktären Verläufen) ggf. mit begleitender medikamentöser lipidsenkender Therapie.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Evolocumab gegenüber der LDL-Apherese:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

b) Homozygote familiäre Hypercholesterinämie

b1) Patienten, bei denen medikamentöse und diätetische Optionen zur Lipidsenkung nicht ausgeschöpft worden sind

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

- maximal tolerierte medikamentöse und diätetische Therapie zur Lipidsenkung.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Evolocumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie für Patienten, bei denen medikamentöse und diätetische Optionen zur Lipidsenkung nicht ausgeschöpft worden sind:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

b2) Patienten, bei denen medikamentöse und diätetische Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind und die keine LDL-Apheresebehandlung erhalten bzw.

b3) die zugleich eine LDL- Apheresebehandlung erhalten

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

- LDL-Apherese (als „ultima ratio“ bei therapierefraktären Verläufen) ggf. mit begleitender medikamentöser lipidsenkender Therapie.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Evolocumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie für Patienten, bei denen medikamentöse und diätetische Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Fazit / Ausmaß des Zusatznutzens / Ergebnis

a), a1), a2), a3), b), b1), b2), b3): Ein Zusatznutzen ist nicht belegt

G-BA, 2009 [4].

Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) - Anlage IV: Aufhebung des Therapiehinweises zu Ezetimib vom 22. November 2018

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 22. November 2018 beschlossen, die Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinie) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), zuletzt geändert am 6. Dezember 2018 (BAnz AT 01.02.2019 B2), wie folgt zu ändern:

I. In Anlage IV wird der Therapiehinweis zu „Ezetimib (z.B. Ezetrol®, Inergy®)“ in der Fassung des Beschlusses vom 17. Dezember 2009 (BAnz. Nr.45 (S.1090) aufgehoben

IQWiG, 2019 [9].

Ezetimib zur Prävention kardiovaskulärer Ereignisse; Rapid Report; Auftrag A18-83; Version 2.0

Fragestellung

Die Ziele der vorliegenden Untersuchung sind

- die Nutzenbewertung einer Behandlung mit Ezetimib in Kombination mit einem Statin im Vergleich zu einer Behandlung mit einem Statin allein (Fragestellung 1) und
- die Nutzenbewertung einer Behandlung mit Ezetimib in Kombination mit einem Statin im Vergleich zu einer Behandlung mit einer Kombination eines Statins mit einem anderen den Lipidstoffwechsel beeinflussenden Wirkstoff (Fragestellung 2)

zur Risikoreduktion kardiovaskulärer Ereignisse bei Patientinnen und Patienten mit koronarer Herzkrankheit (KHK) oder akutem Koronarsyndrom (ACS) in der Vorgeschichte hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte.

Ergebnisse der umfassenden Informationsbeschaffung

Die Informationsbeschaffung identifizierte insgesamt 8 randomisierte kontrollierte Studien, 7 für Fragestellung 1 (Ezetimib + Statin vs. Statin) und 1 für Fragestellung 2 (Ezetimib + Statin vs. Statin + ein anderer den Lipidstoffwechsel beeinflussender Wirkstoff), die den Ein-schlusskriterien der Nutzenbewertung entsprechen. Für Fragestellung 1 wurde durch die Informationsbeschaffung keine zusätzliche Evidenz im Vergleich zur aktuellen systematischen Übersichtsarbeit von Zhan et al. 2018 identifiziert. Des Weiteren wurden 3 laufende Studien identifiziert, die relevant für Fragestellung 1 sind. Die letzte Suche fand am 04.02.2019 statt.

Die Studie HIJ-PROPER wurde, anders als geplant, nicht für die Nutzenbewertung berücksichtigt, da die Auswirkungen der unterschiedlichen LDL-C-Zielwertstrategien zwischen den Behandlungsgruppen auf die Ergebnisse der Studie nicht abgeschätzt werden können und somit unklar ist, inwiefern beobachtete Effekte auf Ezetimib zurückzuführen sind. Deshalb wurden alle weiteren durch die Informationsbeschaffung eingeschlossenen Studien daraufhin überprüft, ob sie in der Lage sind, die Ergebnisse der Studie IMPROVE-IT infrage zu stellen oder die Aussagesicherheit zu erhöhen.

Die Bewertung der Fragestellung 1 erfolgt letztlich nur auf Basis der Studie IMPROVE-IT. Die Bewertung der Fragestellung 2 erfolgt auf Basis der Studie COMBO II.

Ergebnisse zu Fragestellung 1

Studien, deren Ergebnisse nicht in der Nutzenbewertung betrachtet werden

Aufgrund der Studiengröße und der jeweils nur mäßigen qualitativen Ergebnissicherheit kann keine der weiteren 6 identifizierten Studien das Ergebnis der Nutzenbewertung zu Fragestellung 1 auf Basis der Studie IMPROVE-IT infrage stellen oder die Aussagesicherheit erhöhen. Die Ergebnisse dieser Studien werden deshalb nicht in der Nutzenbewertung betrachtet.

Studiencharakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studie

Die Studie IMPROVE-IT ist eine randomisierte, doppelblinde, aktiv kontrollierte, 2-armige Parallelgruppenstudie, in der Ezetimib in Kombination mit Simvastatin mit einer Behandlung mit Simvastatin und der zusätzlichen Gabe von Placebo verglichen wurde. Eingeschlossen wurden erwachsene Patientinnen und Patienten, die innerhalb von 10 Tagen vor der Randomisierung wegen eines ACS (instabile Angina Pectoris, Myokardinfarkt ohne ST-Streckenhebung oder Myokardinfarkt mit ST-Streckenhebung) hospitalisiert wurden. Die LDL-C-Werte von Patientinnen und Patienten, die vor dem qualifizierenden ACS-Ereignis noch keine lipidsenkende Therapie erhalten hatten, sollten zwischen 50 und 125 mg/dl liegen. Patientinnen und Patienten, die vor dem ACS-Ereignis schon eine lipidsenkende Therapie erhalten hatten, sollten LDL-C-Werte zwischen 50 und 100 mg/dl aufweisen.

Insgesamt wurden 9067 Patientinnen und Patienten in den Ezetimib/Simvastatin-Arm und 9077 in den Simvastatin + Placeboarm der Studie randomisiert. Die Behandlung der Patientinnen und Patienten in den beiden Studienarmen erfolgte gemäß den Fachinformationen. Eine lipidsenkende Vorbehandlung war in der Studie IMPROVE-IT grundsätzlich erlaubt, deren Stärke zur LDL-C-Senkung vor der Hospitalisierung die von 40 mg/Tag Simvastatin jedoch nicht überschreiten durfte.

Der primäre Endpunkt der Studie IMPROVE-IT war ein kombinierter Endpunkt aus kardiovaskulärer Mortalität, nicht tödlichem Myokardinfarkt, nicht tödlichem Schlaganfall, Hospitalisierung wegen instabiler Angina Pectoris und Revaskularisation mittels perkutaner koronarer Intervention oder koronararterieller Bypassoperation mindestens 30 Tage nach der Randomisierung. Sekundäre Endpunkte waren weitere Endpunkte aus den Kategorien Morbidität, Mortalität und Nebenwirkungen.

Die Studiendauer sollte mindestens 2,5 Jahre betragen, vorausgesetzt es war zu diesem Zeitpunkt ein Ereignis des primären Endpunkts bei mindestens 5250 Patientinnen und Patienten eingetreten. Die tatsächliche mediane Beobachtungsdauer betrug 6 Jahre. Die mediane Behandlungsdauer lag bei 4,4 Jahren.

Verzerrungspotenzial

Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial wird für die Studie IMPROVE-IT als niedrig eingestuft. Das endpunktspezifische Verzerrungspotenzial wird für die Ergebnisse des kombinierten Endpunkts schwerwiegendes unerwünschtes kardiovaskuläres Ereignis (MACE) aufgrund hoher und zwischen den Behandlungsgruppen zeitlich differenzieller Abbruchraten als hoch bewertet. Für die Ergebnisse aller weiteren relevanten Endpunkte wurde das endpunktspezifische Verzerrungspotenzial als niedrig bewertet. Somit können aus den vorhandenen Daten für den Endpunkt MACE maximal Anhaltspunkte, für alle weiteren relevanten Endpunkte maximal Hinweise auf einen höheren oder geringeren Nutzen bzw. Schaden abgeleitet werden.

Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten

Der zur Bewertung herangezogene kombinierte Endpunkt MACE setzt sich zusammen aus den Einzelkomponenten kardiovaskulärer Tod (definiert als KHK-Tod, Tod durch atherosklerotische vaskuläre Erkrankung oder Tod durch andere, nicht atherosklerotische kardiovaskuläre Erkrankungen), nicht tödlicher Myokardinfarkt und nicht tödlicher Schlaganfall. Der kombinierte kardiovaskuläre Endpunkt MACE ist operationalisiert als die Zeit bis zum 1. Auftreten eines Ereignisses für 1 der 3 Einzelkomponenten. Für den Endpunkt MACE zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zum Vorteil von Ezetimib/Simvastatin im Vergleich zu Simvastatin. Dieser zeigt sich in einem statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zum Vorteil von Ezetimib/Simvastatin im Vergleich zu Simvastatin für die Einzelkomponenten nicht tödlicher Myokardinfarkt und nicht tödlicher Schlaganfall. Für die Einzelkomponente kardiovaskulärer Tod zeigt sich hingegen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen und die Effektschätzung beträgt HR = 1,00 mit dem 95 %-Konfidenzintervall [0,89; 1,13]. Für den kombinierten kardiovaskulären Endpunkt MACE ergibt sich aufgrund des endpunktspezifisch hohen Verzerrungspotenzials ein Anhaltspunkt für einen höheren Nutzen von Ezetimib / Simvastatin im Vergleich zu Simvastatin.

Für die weiteren Endpunkte Gesamtmortalität, Hospitalisierung wegen instabiler Angina Pectoris, Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz, SUEs, Abbruch wegen UEs, Myopathie und Rhabdomyolyse zeigt sich in der Studie IMPROVE-IT jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Nutzen bzw. Schaden von Ezetimib/Simvastatin im Vergleich zu Simvastatin. Der Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde in der Studie nicht erhoben. Patientenrelevante Endpunkte zur gefäßbedingten nicht kardiovaskulären und nicht zerebrovaskulären Morbidität wurden ebenfalls nicht erhoben. Für den Endpunkt schwere Lebertoxizität lagen keine verwertbaren Daten vor.

Zusammenfassung der Beleglage

Für den kombinierten Endpunkt MACE ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen höheren Nutzen von Ezetimib/Simvastatin gegenüber Simvastatin. Dies zeigt sich in statistisch signifikanten Unterschieden für die Einzelkomponenten nicht tödlicher Myokardinfarkt und nicht tödlicher Schlaganfall.

Für die Endpunkte Gesamtmortalität, Hospitalisierung wegen instabiler Angina Pectoris, Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz, SUEs, Abbruch wegen UEs, Myopathie und Rhabdomyolyse ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Nutzen bzw. Schaden von Ezetimib/Simvastatin gegenüber Simvastatin. Zur gefäßbedingten nicht kardiovaskulären und nicht zerebrovaskulären Morbidität sowie zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden keine Daten berichtet. Für den Endpunkt schwere Lebertoxizität lagen keine verwertbaren Daten vor.

Ergebnisse zu Fragestellung 2

Studiencharakteristika

Die Studie COMBO II ist eine randomisierte, doppelblinde, aktiv kontrollierte, 2-armige Parallelgruppenstudie, in der Ezetimib und Alirocumab, jeweils in Kombination mit einem Statin, verglichen wurden. Eingeschlossen wurden Patientinnen und Patienten mit einem hohen bis sehr hohen kardiovaskulären Risiko (KHK oder periphere arterielle Verschlusskrankheit, ischämischer Schlaganfall, moderate Niereninsuffizienz, Diabetes mellitus Typ 1 oder 2 mit mindestens 2 weiteren Risikofaktoren), deren LDL-C-Werte mit einer bestehenden Statin-therapie nicht ausreichend kontrolliert waren (≥ 70 mg/dl).

Insgesamt wurden 241 Patientinnen und Patienten in den Ezetimib-Arm und 479 in den Alirocumab-Arm im Verhältnis 1:2 randomisiert.

Die Dosierung von Ezetimib und Alirocumab entsprach den Vorgaben der jeweiligen Fachinformation. Die vorliegende Nutzenbewertung basiert auf den Daten der finalen Analyse nach 104 Wochen Behandlungsdauer.

Primärer Endpunkt der Studie war die Änderung der LDL-C-Konzentration nach 24 Wochen im Vergleich zur LDL-C-Konzentration zu Studienbeginn. Patientenrelevante Endpunkte wurden hauptsächlich anhand der Auswertungen zu UEs erhoben.

Für die Nutzenbewertung relevante Teilpopulation

Alirocumab ist nur für Patientinnen und Patienten zugelassen, die mit einer maximalen bzw. maximal tolerierten Statin-Vortherapie die LDL-C-Zielwerte nicht erreichen. Eine zulassungskonforme Behandlung mit Ezetimib zur Prävention kardiovaskulärer Ereignisse setzt eine KHK oder ein ACS in der Vorgeschichte der Patientinnen und Patienten voraus.

In der Studie COMBO II ist jedoch für mindestens 40 % der Patientinnen und Patienten der Gesamtpopulation nicht nachgewiesen, dass sie mit einer für sie maximal verträglichen Statindosis vorbehandelt waren. Für die Gesamtpopulation der Studie COMBO II ist daher kein zulassungskonformer Einsatz von Alirocumab gewährleistet. Für das Verfahren der frühen Nutzenbewertung zum Auftrag A18-74 wurden jedoch Auswertungen zu einer Teilpopulation herangezogen, die zu Studienbeginn mit einer maximalen Statintherapie vorbehandelt wurde (Maximale-Statintherapie[mST]-Population). In der mST-Population hatten zudem über 90% der Patientinnen und Patienten eine KHK, sodass auch ein zulassungskonformer Einsatz von Ezetimib gewährleistet war. Daher wurden beim Hersteller Sanofi-Aventis die für das Verfahren der frühen Nutzenbewertung zum Auftrag A18-74 angefertigten Auswertungen zu der oben beschriebenen Teilpopulation

angefordert, da diese eine hinreichende Annäherung an die relevante Population für die Fragestellung 2 der vorliegenden Nutzenbewertung darstellt.

Die vorliegende Nutzenbewertung stützt sich somit auf die mST-Population als relevante Teilpopulation der Studie COMBO II. Diese umfasst 140 Patientinnen und Patienten im Ezetimib-Arm und 262 im Alirocumab-Arm. Alle nachfolgend dargestellten Daten beziehen sich auf die mST-Population.

Verzerrungspotenzial

Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial wird für die Studie COMBO II als niedrig eingestuft. Das endpunktspezifische Verzerrungspotenzial wird für die Ergebnisse aller relevanten Endpunkte ebenfalls als niedrig bewertet. Somit können aus den vorhandenen Daten für alle relevanten Endpunkte maximal Hinweise auf einen höheren oder geringeren Nutzen bzw. Schaden abgeleitet werden.

Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten

Der kombinierte Endpunkt schwerwiegendes unerwünschtes kardiovaskuläres Ereignis (MACE) setzt sich zusammen aus den Einzelkomponenten KHK-bedingter Tod, nicht tödlicher Myokardinfarkt, tödlicher oder nicht tödlicher ischämischer Schlaganfall und Hospitalisierung aufgrund instabiler Angina Pectoris. Für den kombinierten kardiovaskulären Endpunkt MACE liegen jedoch keine Daten für die relevante Teilpopulation vor. Daher werden die Einzelkomponenten separat zur Nutzenbewertung herangezogen. Die Komponente KHK-bedingter Tod wird allerdings nicht separat bewertet, da der Endpunkt Gesamtmortalität Todesfälle jeglicher Ursache abbildet und daher ein umfassenderes Bild bietet als die Mortalität aufgrund spezifischer Ursachen.

Für die Einzelkomponenten nicht tödlicher Myokardinfarkt, tödlicher und nicht tödlicher Schlaganfall und Hospitalisierung wegen instabiler Angina Pectoris zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Nutzen von Ezetimib + Statin im Vergleich zu Alirocumab + Statin.

Auch für die Endpunkte Gesamtmortalität, Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz, SUEs, Abbruch wegen UEs, Myopathie, Rhabdomyolyse, allergische Reaktionen und lokale Reaktionen an der Injektionsstelle zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Nutzen bzw. Schaden von Ezetimib + Statin im Vergleich zu Alirocumab + Statin. Der Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde in der Studie nicht erhoben. Patientenrelevante Endpunkte zur gefäßbedingten nicht kardiovaskulären und nicht zerebrovaskulären Morbidität wurden ebenfalls nicht erhoben. Für den Endpunkt schwere Lebertoxizität lagen keine verwertbaren Daten vor.

Zusammenfassung der Beleglage

Für keinen der relevanten Endpunkte ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Nutzen bzw. Schaden von Ezetimib + Statin gegenüber Alirocumab + Statin. Für die Endpunkte Gesamtmortalität, nicht tödlicher Myokardinfarkt, tödlicher und nicht tödlicher ischämischer Schlaganfall, Hospitalisierung wegen instabiler Angina Pectoris sowie Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz ist die Datenlage zudem unzureichend, da das 95 %-Konfidenzintervall so unpräzise ist, dass weder eine Halbierung noch eine Verdopplung des Effekts ausgeschlossen werden kann. Zur gefäßbedingten nicht kardiovaskulären und nicht zerebrovaskulären Morbidität sowie zur

gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden keine Daten berichtet. Für den Endpunkt schwere Lebertoxizität lagen keine verwertbaren Daten vor.

Fazit

Für **Fragestellung 1** ergab sich für Patientinnen und Patienten mit KHK oder ACS in der Vorgeschichte ein Anhaltspunkt für einen höheren Nutzen einer Behandlung mit Ezetimib in Kombination mit einem Statin im Vergleich zu einer Behandlung mit einem Statin allein zur Risikoreduktion kardiovaskulärer Ereignisse für den kombinierten kardiovaskulären Endpunkt MACE. Dieser Vorteil zeigte sich in statistisch signifikanten Unterschieden für die 2 Einzelkomponenten nicht tödlicher Myokardinfarkt und nicht tödlicher Schlaganfall. Für die 3. Einzelkomponente kardiovaskulärer Tod zeigte sich hingegen kein statistisch signifikanter Unterschied, wobei hier die Punktschätzung (Hazard Ratio) auf dem Nulleffekt lag. Für die weiteren patientenrelevanten Endpunkte ergab sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Nutzen bzw. Schaden einer Behandlung mit Ezetimib in Kombination mit einem Statin im Vergleich zu einer Behandlung mit einem Statin allein zur Risikoreduktion kardiovaskulärer Ereignisse.

Für **Fragestellung 2** ergab sich für Patientinnen und Patienten mit KHK oder ACS in der Vorgeschichte für keinen der patientenrelevanten Endpunkte ein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Nutzen bzw. Schaden einer Behandlung mit Ezetimib in Kombination mit einem Statin im Vergleich zu einer Behandlung mit Alirocumab in Kombination mit einem Statin zur Risikoreduktion kardiovaskulärer Ereignisse. Insbesondere für die Endpunkte zu kardiovaskulären Ereignissen sowie für den Endpunkt Gesamtmortalität war die Datenlage dabei unzureichend.

3.2 Cochrane Reviews

Vuorio A, et al., 2019 [14].

Statins for children with familial hypercholesterolemia.

Fragestellung

To assess the effectiveness and safety of statins in children with heterozygous familial hypercholesterolemia (FH).

Methodik

Population:

- Children and adolescents aged up to 18 years of age (at start of study) with clinical diagnosis of heterozygous FH based on genetic testing or clinical criteria (the level of serum total cholesterol is higher than the age-adjusted normal upper limit and at least one parent has been diagnosed with hypercholesterolemia).

Intervention:

- Active treatment with a statin (e.g. lovastatin, simvastatin, pravastatin, fluvastatin, rosuvastatin, atorvastatin, pitavastatin)

Komparator:

- another statin,
- placebo, or with

- other lipid-lowering agents (fibric acids, resins),
- diet alone or
- no treatment

Endpunkte:

- Primary outcomes
 1. Change in carotid intima-media thickness
 2. Change in serum LDL cholesterol level
 3. Change in measures of growth and maturation, e.g. age of onset of puberty
- Secondary outcomes
 1. Liver dysfunction: change in aspartate aminotransferase and alanine aminotransferase levels
 2. Myopathy: change in serum creatine kinase (CK) levels
 3. Rhabdomyolysis (degeneration of skeletal muscle tissue) or death due to rhabdomyolysis
 4. Change in endothelial function (measured by flow-mediated dilation of the brachial artery)
 5. Change in serum total and HDL cholesterol and triglyceride (TG) level
 6. Quality of life
 7. Compliance to study medication
 8. Other adverse events which may be associated with statins

Recherche/Suchzeitraum:

- Recherche in CENTRAL, MEDLINE und Handsuche in Journal of Inherited Metabolic Disease; Suche in Studienregistern (www.who.int/trialsearch und www.clinicaltrials.gov)
- bis 04. November 2019.

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane risk of bias tool

Bewertung der Quality of the evidence:

GRADE

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- Nine randomized controlled studies (n=1177 children)

Charakteristika der Studien:

- Comparison of statins versus placebo in 9 trials
 - Two studies used lovastatin with daily doses of 40 mg (Stein 1999; Clauss 2005),
 - one pravastatin with doses of 5 mg to 20 mg (Knipscheer 1996),
 - one pravastatin with doses of 20 mg to 40 mg (Wiegman 2004),
 - one simvastatin with a dose of 20 mg (Couture 1998),
 - one simvastatin with a dose of 40 mg (de Jongh 2002a),

- one atorvastatin with doses of 10 mg to 20 mg (McCrindle 2003),
- one rosuvastatin with doses of 5 mg to 20 mg (Avis 2010) and
- one pitavastatin with doses of 1 mg to 4 mg (Braaskamp 2015a).
- the intervention and follow-up time was short (median 24 weeks; range from six weeks to two years)
- The age of the study participants ranged from 6 years to 18 years;
- 51% were males.
- The mean (SD) baseline LDL cholesterol in the study groups varied from 5.28 (1.08) mmol/L to 6.48 (0.98) mmol/L

Qualität der Studien:

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding (performance bias and detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)
Avis 2010	?	?	+	+	?
Braaskamp 2015a	?	?	+	+	?
Clauss 2005	+	?	+	+	?
Couture 1998	?	?	+	?	?
de Jongh 2002a	?	?	+	+	?
Knipscheer 1996	?	?	+	?	?
McCrindle 2003	?	?	+	+	?
Stein 1999	?	?	+	+	?
Wiegman 2004	+	?	+	+	?

Studienergebnisse:

Summary of findings for the main comparison: Statins compared with placebo for children with FH



Outcomes	Illustrative comparative risks* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	No of Participants (studies)	Quality of the evidence (GRADE)	Comments
	Assumed risk	Corresponding risk				
	Placebo	Statins				
Change in carotid intima-media thickness (mm) - at 2 years Follow-up: 2 years	The mean change in carotid intima-media thickness was 0.005 mm in the placebo group.	The mean change in carotid intima-media thickness was 0.01 mm lower (0.03mm lower to 0.00mm lower) in the statins group.	NA	211 (1 study)	⊕⊕⊕⊕ low ^{1,4}	
Change in serum LDL cholesterol level (%) - at end of follow-up Follow-up: up to 48 weeks	The mean change in serum LDL cholesterol level ranged from a 5% increase to a 4% decrease across placebo groups.	The mean change in serum LDL cholesterol level was 32.15% lower (34.90% lower to 29.40% lower) in the statins group.	NA	669 (6 studies)	⊕⊕⊕⊕ high	Even with some concerns regarding risk of bias and heterogeneity, given the effect size, we regard this as high-quality evidence Heterogeneity: I ² = 89% This outcome was also reported at at 1 month (228 participants, 3 studies), 6 months (528 participants, 4 studies) and at 1 year (254 participants, 2 studies). All pooled results were in favour of statins; the latter two analyses were also very heterogeneous (I ² > 85%)
Change in measures of growth and maturation: change in puberty proportion with Tanner stage ≥ 1 level - at 2 years Follow-up: 2 years	636 per 1000	604 per 1000 (489 to 750 per 1000)	RR 0.95 (95% CI 0.77 to 1.18)	211 (1 study)	⊕⊕⊕⊕ low ^{1,2}	This outcome was also reported at at 6 months (355 participants, 2 studies) and at 1 year (139 participants, 1 study). Results of analysis at all time points showed no significant differences between statins and placebo.
Liver dysfunction: proportion with changed aspartate aminotransferase or alanine aminotransferase levels (> 3x ULN) - at all time points Follow-up: up to 2 years	There were 2 cases of changed aspartate aminotransferase levels and no cases of changed alanine aminotransferase levels in the placebo groups (at all time points).	There were 4 cases of changed aspartate aminotransferase levels and four cases of changed alanine aminotransferase levels in the statins groups (at all time points).	See comment	up to 9244 (7 studies)	⊕⊕⊕⊕ low ^{1,4}	There were no significant differences between the number of cases at any time point for either measurement and confidence intervals of pooled results were wide due to very low numbers of events.
Myopathy: proportion with changed serum creatine kinase levels (>10x ULN) - at all time points Follow-up: up to 1 year	There were 2 cases of changed serum creatine kinase levels in the placebo groups (at all time points).	There were 5 cases of changed serum creatine kinase levels in the placebo groups (at all time points).	See comment	up to 6694 (6 studies)	⊕⊕⊕⊕ low ^{1,4}	There were no significant differences between the number of cases at any time point and confidence intervals of pooled results were wide due to very low numbers of events.
Change in endothelial function: Change in flow-mediated dilatation of brachial artery (%) Follow-up: up to 1 year	The mean change in flow-mediated dilatation of brachial artery was 1.2% in the placebo group.	The mean change in flow-mediated dilatation of brachial artery was 2.70% higher (0.42% to 4.98% higher) in the statins group.	NA	50 (1 study)	⊕⊕⊕⊕c low ¹	
Adverse events - at one year Follow-up: up to 1 year	399 per 1000	402 per 1000 (323 to 502 per 1000)	RR 1.01 (95% CI 0.81 to 1.26)	276 (2 studies)	⊕⊕⊕⊕ moderate ¹	This outcome was also reported at at 1 months (248 participants, 2 studies) and at 6 months (416 participants, 3 studies). Results of analysis at all time points showed no significant differences between statins and placebo.

*The basis for the **assumed risk** (e.g. the median control group risk across studies) is provided in footnotes. The **corresponding risk** (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the **relative effect** of the intervention (and its 95% CI).
CI: confidence interval; NA: not applicable; RR: risk ratio; ULN: upper limit of normal

GRADE Working Group grades of evidence

High quality: further research is very unlikely to change our confidence in the estimate of effect.

Moderate quality: further research is likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and may change the estimate.

Low quality: further research is very likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and is likely to change the estimate.

Very low quality: we are very uncertain about the estimate.

1. Downgraded once due to unclear risk of bias: methods of allocation concealment not described for any included studies and method of randomization not described for more than half of the included studies.
2. Downgraded once due to applicability: unclear whether changes in puberty are due to a treatment effect of the statins or due to natural changes in puberty of the age group.
3. Some studies contributed data to more than one time point, participants only counted once at the first time point reported.
4. Downgraded once due to imprecision: wide confidence intervals of pooled effects due to very low numbers of events.

- Quality of life: no data

Anmerkung/Fazit der Autoren

Statin treatment is an effective lipid-lowering therapy in children with heterozygous FH. No safety issues were identified in the short term up to two years. Since statin treatment in children with FH is not acutely or subacutely a life-saving treatment, it would be difficult to accept any clinically significant adverse events in this patient group. This treatment should be combined with regular pediatric follow-up and parents informed about potential side-effects and interaction with concomitant medication.

Kommentare zum Review

Weitere systematische Reviews untersuchen den Effekt von Statinen bei Kindern und Jugendlichen mit FH und kommen zum gleichen Fazit wie Vuorio et al. 2019:

- Anagnostis et al. (2020) [1]: Recherche bis 01/2020; Berücksichtigung der gleichen Studien wie der CR von Vuorio et al. (2019)
- Radaelli et al. (2018) [12]: Recherche bis 02/2016; 8 der eingeschlossenen 10 Studien wurden auch bei Vuorio et al. (2019) berücksichtigt.

3.3 Systematische Reviews

Luirink IK et al., 2019 [10].

Efficacy and safety of lipoprotein apheresis in children with homozygous familial hypercholesterolemia: A systematic review.

Fragestellung

We aimed to establish the current level of evidence with respect to efficacy and safety of lipoprotein apheresis (LA) treatment in children with homozygous familial hypercholesterolemia (HoFH).

Methodik

Population:

- children (<19 years of age) with HoFH
- diagnosis criteria: (1) genetic confirmation of two mutant alleles at the LDLR, apolipoprotein B, proprotein convertase subtilisin/kexin 9, or LDLR adapter protein 1 gene locus or (2) an untreated LDL-C ≥ 13 mmol/L (500 mg/dL) or treated LDL-C ≥ 8 mmol/L (300 mg/dL) together with either a) cutaneous or tendon xanthoma before the age of 10 years or b) untreated elevated LDL-C consistent with heterozygous FH in both parents.

Intervention:

- lipoprotein apheresis

Komparator:

- k.A.

Endpunkte:

- cholesterol levels, xanthoma, cardiovascular events (eg, myocardial infarction, stroke), revascularization procedure (coronary artery bypass graft, percutaneous transluminal coronary angioplasty), or surrogate outcome markers for CVD, such as abnormalities in carotid intima-media thickness (c-IMT) assessed by ultrasound, echocardiography, and CT.
- Safety

Recherche/Suchzeitraum:

- Embase Classic and Embase
- Up to March 9 2017

Qualitätsbewertung der Studien:

- K.A.

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 76 studies (45 case series and 31 case reports.)

Charakteristika der Studien/Population

- In total, 209 children undergoing some form of LA were described.
- Mean age of diagnosis of HoFH was 5.6 years (range: 0–18 years) and mean age of starting LA was 9.3 years (range: 2–18 years). In 14 patients, the age at LA onset was not mentioned.
- number of patients per study varied from 1 to 29.
- Follow-up time ranged from 1 LA session only to over 20 years of LA treatment.
- Of the 209 patients described, 126 (60%) received some form of selective LA, 25 (12%) semiselective LA, and 37 (18%) nonselective LA; in 21(10%) patients, different treatment modalities were used in the same study.
- Frequency of treatment ranged from 1 per week to 1 per month with the most used frequency being once every 2 weeks. In 11 patients multiple frequencies were used within one study and within one patient.
- Vascular access was mentioned in 129 of the 209 patients, of whom 74 (59%) received LA over peripheral veins, 42 (33%) over an AV-shunt, and 9 (7%) over a central venous line; 1 (1%) patient started on peripheral veins and ended with a shunt.
- Median age at first LA was 9 years for children treated over peripheral veins and 8 years for children treated with a shunt.
- One treatment session had a median duration of 3 hours for children without a shunt and 1.5 hours for children with a shunt.

Qualität der Studien:

- Eingeschlossene Studien = Fallserien und Fallberichte

Studienergebnisse:

Lipids:

- Of the 76 articles, 40 described the reduction per LA session of total cholesterol, 43 of LDL-C and 33 of HDL-C.
 - In the group of patients receiving semiselective LA, the mean reduction per session of total cholesterol was 64.8% (n= 16, range 63%–71%), of LDL-C 67.2% (n= 23, range 45%–77%), and of HDL-C 38.3% (n =15, range 34%–46%).
 - In patients receiving a nonselective LA, a mean reduction of 58.7% for TC (n=18, range 31–79%), 63.3% for LDL-C (n=14, range 49–82%), and 48.7% for HDL-C (n=17, range 21–75%) per session was found.
 - For the group receiving selective LA, these figures were 65.4% (n=52, range 42–81%), 71.6% (n=87, range 41–89%), and 23.3% (n=49, range 0–60%), for total cholesterol, LDL-C, and HDL-C, respectively
- In 3 studies, both selective LA and nonselective LA were compared within patients, and lipid results were described separately for the different treatment modalities. Reductions per session by selective and nonselective LA were 69% and 67% for total cholesterol, 68% and 65% for LDL-C, and 32% and 61% for HDL-C, respectively

Xanthomas:

- 38 articles (50%) reported on xanthomas at baseline and at follow-up, in which a total of 104 patients were described:

Table 2 Effect of different lipoprotein apheresis modalities on xanthoma formation

	NC	P	R	D	Unknown	Total
Selective	8	1	21	15	6	51
Semiselective	-	-	10	10	-	20
Nonselective	-	-	9	7	2	18
2 or more	1	-	7	7	-	15
Total	9	1	47	39	8	N = 104

NC, not changed; P, progression; R, regression; D, disappearance.

Cardiovascular outcome surrogate parameters:

- In total, 26 studies covering 95 patients reported on either c-IMT, coronary artery stenosis or CHD, aortic stenosis, aortic atheroma and aortic valve stenosis, or a combination of these within one patient (Table 3):

Table 3 Cardiovascular surrogate parameter at the baseline and during lipoprotein apheresis

Parameter	Baseline abnormalities		Follow-up			
	No	Yes	NC	P	R	D
C-IMT	7	<i>6</i>	4/3	3/-	<i>-/2</i>	<i>-/1</i>
Coronary artery stenosis or CHD	25	<i>20</i>	20/14	5/3	<i>-/2</i>	<i>-/1*</i>
Aortic stenosis or aortic atheroma or aortic valve stenosis	27	<i>28</i>	17/15	10/12	<i>-/1</i>	<i>-/-</i>

NC, not changed; P, progression; R, regression; D, disappearance; c-IMT, carotid intima-media thickness; CHD, coronary heart disease.

Bold = No, italic = Yes.

*After an operation.

Cardiovascular events:

Thirty-six (47%) studies mentioned CVD events at baseline and during follow-up:

Table 4 Cardiovascular events until lipoprotein apheresis initiation and during lipoprotein apheresis treatment

Event	Patients with event at the baseline n = 21	Event during follow-up n = 10	Patients with no event at the baseline n = 102	Event during follow-up n = 14
Myocardial infarction	3	-	-	1
Angina	6	1	-	1
Significant aortic stenosis	4	-	-	-
Aortic regurgitation	2	1	-	-
Any surgical procedure for CVD	6	6	-	10
Died	-	2	-	2
Unclear	-	-	9	-

CVD, cardiovascular disease.

- A total of 14 (13.7%) first CVD events were noted after 3.2 to 12 years of LA therapy. Age at starting apheresis for this group ranged from 5.6 to 14.3 years.
- Of the 21 patients who already experienced a CVD event before starting apheresis, 10 (47.6%) had a second event during LA, after a follow-up of 4 months to almost 20 years.
- In patients on selective LA, CV event-free survival after 16.7 years was 18.1%, in patients with a previous CVD event before LA initiation and 75% in patients who had not experienced a CVD event before

Survival:

- 6 (2.9%) of the 209 patients died after 0.25, 0.83, 3.2, 4.5, 13.5, and 16 years of LA therapy.
- 4 were treated with selective LA, 1 with nonselective LA and 1 with both semiselective LA, and selective LA.
- 2 of the 6 patients who died, already experienced a CVD event before starting LA, 1 had a pre-existing aortic stenosis and died after 16 years of LA after aortic surgery and the other patient experienced an acute ischemic event of the heart with stent placement before starting LA and died after 3 months of pLA because of a second ischemic event. 1 patient died after aortic valve surgery and another after aortic stenosis surgery. 1 patient died after liver transplantation for his HoFH, and in one patient, the cause of death was unknown.

Safety:

- 35 (46%) of the 76 articles reported on side effects in a total of 115 patients.
- 11 (9.6%) of these patients received more than one mode of LA and side effects were not assigned to the specific LA mode.
- Of the 104 remaining patients, 40 (38.5%) experienced no side effect and 64 (61.5%) at least one side effect.
- Irrespective of the type of LA, biochemical abnormalities, mainly iron deficiency, were most frequent (18.3%), followed by vascular access problems and abdominal pain or nausea (each in 17.3% of patients). Other reported side effects were hypotension (15.4%), anaphylactic or allergic reaction (16.3%), and fatigue (4.8%).
- Abdominal pain or nausea, hypotension, and allergic reactions were only reported in patients treated with selective LA (in 20%, 16%, and 10% of patients) or treated with semiselective LA (25%, 33%, and 17%, respectively).

- in addition, two patients from 1 study were hospitalized because of port-related sepsis.

Anmerkung/Fazit der Autoren

There is sufficient evidence that LA is a safe therapy that leads to a significant instant reduction of LDL-C in children with HoFH. LA also induces in most patients reduction of xanthoma. Modern selective modes of LA seem to be more effective in simultaneous removal of LDL-C and preservation of HDL-C than semiselective apheresis techniques such as cascade filtration. Physicians should take this into account when choosing for cascade filtration. The impact, however, on the main threat for these patients over time, that is, early onset of CVD, remains unclear, although there is some circumstantial evidence that LA might prevent CVD development, especially when it is initiated early in children with HoFH. With advanced lipid-lowering therapy in combination with LA, prognosis and outcome may change for the better. LA is an invasive therapy with an important impact on daily life for children. We therefore think that an international prospective cohort study with a follow-up into adulthood is mandatory to obtain more robust data on the impact of LDL apheresis on the progression of CVD in children with HoFH.

Kommentare zum Review

Evidenzbasis des Reviews umfasst ausschließlich Fallberichte und Fallserien.

3.4 Leitlinien

NICE, 2008 [11].

National Institute for Health and Care Excellence (NICE)

Familial hypercholesterolaemia: identification and management. Clinical guideline 71

Published date: 27 August 2008; Last updated: 04 October 2019

Zielsetzung/Fragestellung

This guideline gives recommendations to clinicians and others about diagnosis; identification strategies; drug, specific and general treatments; and assessment and monitoring of FH

Methodik

Grundlage der Leitlinie

- Multidisziplinäre LL-Gruppe
- Interessenkonflikte dargelegt;
- systematische Evidenzaufbereitung, eigene Checklisten zur Literaturbewertung
- informale Konsensusprozesse
- externes und internes Konsultationsverfahren
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig
- Verbindung zwischen Empfehlung und zugrundeliegenden Evidenz ist dargestellt (Evidenztabelle in Full guideline abgebildet)
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert.

Update information

November 2020: Recommendations 1.3.2.8 to 1.3.2.10 were amended to direct readers to the 2019 UK Chief Medical Officers' physical activity guidelines, and the original recommendation 1.3.2.11 was removed as it is now covered by the changes made to recommendation 1.3.2.8. Footnotes were incorporated into the text to improve accessibility.

September 2019: Recommendation 1.1.1 was amended to be clearer about when to suspect familial hypercholesterolaemia.

December 2017: The definition of high-intensity statin was amended to: Statins are classified as high intensity if they produce average reductions in LDL-C greater than 40%.

November 2017: Evidence on case finding, diagnosis and statin monotherapy was reviewed. Some new recommendations were added and some recommendations were updated.

July 2016: Recommendations 1.3.1.4 to 1.3.1.9 replaced, adapted from NICE technology appraisal guidance 385.

Changes can be seen in the short version of the guidance at www.nice.org.uk/guidance/CG71

Recherche/Suchzeitraum:

- Suchzeitraum der ersten LL-Version: bis Ende 2007
- Syst. Recherche zum FH-Management im Rahmen der guideline surveillance /Update process: 09/2016

LoE

Level of evidence	Type of evidence
1++	High-quality meta-analyses, systematic reviews of RCTs, or RCTs with a very low risk of bias
1+	Well-conducted meta-analyses, systematic reviews of RCTs, or RCTs with a low risk of bias
1–	Meta-analyses, systematic reviews of RCTs, or RCTs with a high risk of bias
2++	High-quality systematic reviews of case–control or cohort studies High-quality case–control or cohort studies with a very low risk of confounding, bias or chance and a high probability that the relationship is causal
2+	Well-conducted case–control or cohort studies with a low risk of confounding, bias or chance and a moderate probability that the relationship is causal
2–	Case–control or cohort studies with a high risk of confounding, bias, or chance and a significant risk that the relationship is not causal
3	Non-analytical studies (for example, case reports, case series)
4	Expert opinion, formal consensus

GoR

- To avoid giving the impression that higher grade recommendations are of higher priority for implementation, NICE no longer assigns grades to recommendations.

Empfehlungen zum Management

1.3.1 Drug treatment

Children and young people

1.3.1.18 Lipid-modifying drug therapy for a child or young person with FH should usually be considered by the age of 10 years. 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 other cardiovascular risk factors, including their LDL-C concentration. [2008]

1.3.1.20 Offer statins to children with FH by the age of 10 years or at the earliest opportunity thereafter. [2017]

1.3.1.21 For children and young people with FH, consider a statin that is licensed for use in the appropriate age group. [2017]

1.3.1.22 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. [2008, amended 2017]

1.3.1.24 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 years. [2008]

1.3.1.25 In children and young people with homozygous FH, LDL-C concentration may be lowered by lipid-modifying drug therapy and this should be considered before LDL apheresis (see section 1.3.3). [2008]

1.3.1.26 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). [2008]

1.3.3 Specialist treatment

LDL-lowering apheresis

1.3.3.1 Healthcare professionals should consider offering LDL apheresis for the treatment of adults and children/young people with homozygous FH. 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. [2008]

1.3.3.2 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 heterozygous FH. This should take place in a specialist centre on a case-by-case basis and data recorded in an appropriate registry. [2008]

1.3.3.3 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. [2008]

1.3.3.5 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. [2008]

1.3.3.6 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. [2008]

1.3.3.7 People with FH who are taking warfarin should have this discontinued approximately 4 days before LDL apheresis and substituted with low molecular weight heparin. [2008]

1.3.3.8 People with FH who are receiving anti-platelet therapy should have this continued if they are receiving treatment with LDL apheresis. [2008]

Brunham LR et al., 2018 [2].

Canadian Cardiovascular Society

Canadian Cardiovascular Society Position Statement on Familial Hypercholesterolemia:
Update 2018.

Zielsetzung/Fragestellung

Methodik

Grundlage der Leitlinie

- Multidisziplinäre LL-Gruppe;
- Interessenkonflikte: „The disclosure information of the authors is available from the CCS on their guidelines library at www.ccs.ca.“
- Finanzielle Unabhängigkeit: k.A.
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz (1. the development of the FH-related health care questions in PICO format; 2. the conduct of the evidence search; 3. the review of the studies to assess high level risk of bias and rate the evidence; 4. the development of recommendations based on review of evidence, using the GRADE scaling system)
- Formaler Konsensusprozess dargelegt
- Externes Begutachtungsverfahren: k.A.
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt;
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität: keine detaillierten Informationen

Recherche/Suchzeitraum:

- Bis April 2018

LoE/ GoR

- the GRADE scale for rating the strength of recommendations and the quality of evidence was used

Empfehlungen

Pediatric aspects

RECOMMENDATION

16. We suggest that statin therapy be considered usually between 8 and 10 years 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 (Weak Recommendation, Moderate-Quality Evidence).

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.

SIGN, 2017 [13].

Scottish Intercollegiate Guidelines Network

Risk estimation and the prevention of cardiovascular disease

Zielsetzung/Fragestellung

The guideline has attempted to devise effective strategies for the reduction of CVD that take a combined approach using both ‘high-risk’ and population approaches.

Separater Abschnitt zu FH.

Methodik

Grundlage der Leitlinie

- Guideline was developed using a standard methodology based on a systematic review of the evidence. Further details can be found in SIGN 50: A Guideline Developer’s Handbook
- Repräsentatives Gremium;
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt;
- Systematische Literaturrecherche, Auswahl und Bewertung der Evidenz;
- Berücksichtigung klinischer und ökonomischer Evidenz
- Ableitung der Empfehlungen mittels Evidence to Decision (EtD) tool
- Informale Konsensusprozesse
- externes Begutachtungsverfahren dargelegt;
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt;
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert.
- Update der SIGN 97: Risk estimation and the prevention of cardiovascular disease: Leitlinie vom Februar 2007 (soweit neue Evidenz verfügbar)

Recherche/Suchzeitraum:

- Suche bis 2015 in CENTRAL, National Institute for Health Research - Health Technology Assessment (NIHR-HTA), Medline, Medline In-Process, Embase, Cinahl, PsycINFO und Cochrane Library
- Zusätzliche Evidenz konnte von den Entwicklungsgruppe eingebracht werden

LoE

KEY TO EVIDENCE STATEMENTS AND RECOMMENDATIONS	
LEVELS OF EVIDENCE	
1 ⁺⁺	High-quality meta-analyses, systematic reviews of RCTs, or RCTs with a very low risk of bias
1 ⁺	Well-conducted meta-analyses, systematic reviews, or RCTs with a low risk of bias
1 ⁻	Meta-analyses, systematic reviews, or RCTs with a high risk of bias
High-quality systematic reviews of case-control or cohort studies	
2 ⁺⁺	High-quality case-control or cohort studies with a very low risk of confounding or bias and a high probability that the relationship is causal
2 ⁺	Well-conducted case-control or cohort studies with a low risk of confounding or bias and a moderate probability that the relationship is causal
2 ⁻	Case-control or cohort studies with a high risk of confounding or bias and a significant risk that the relationship is not causal
3	Non-analytic studies, eg case reports, case series
4	Expert opinion



GoR

RECOMMENDATIONS	
Some recommendations can be made with more certainty than others. The wording used in the recommendations in this guideline denotes the certainty with which the recommendation is made (the 'strength' of the recommendation).	
The 'strength' of a recommendation takes into account the quality (level) of the evidence. Although higher-quality evidence is more likely to be associated with strong recommendations than lower-quality evidence, a particular level of quality does not automatically lead to a particular strength of recommendation.	
Other factors that are taken into account when forming recommendations include: relevance to the NHS in Scotland; applicability of published evidence to the target population; consistency of the body of evidence, and the balance of benefits and harms of the options.	
R	For 'strong' recommendations on interventions that 'should' be used, the guideline development group is confident that, for the vast majority of people, the intervention (or interventions) will do more good than harm. For 'strong' recommendations on interventions that 'should not' be used, the guideline development group is confident that, for the vast majority of people, the intervention (or interventions) will do more harm than good.
R	For 'conditional' recommendations on interventions that should be 'considered', the guideline development group is confident that the intervention will do more good than harm for most patients. The choice of intervention is therefore more likely to vary depending on a person's values and preferences, and so the healthcare professional should spend more time discussing the options with the patient.

Empfehlungen

10.5.2

FAMILIAL HYPERCHOLESTEROLAEMIA

Patients with FH based on clinical or genetic evidence should be considered for aggressive statin therapy, irrespective of their calculated cardiovascular risk. Their total cholesterol and LDL cholesterol will usually exceed 8 mmol/l and 4.9 mmol/l respectively and may be substantially higher than this. In general, this treatment should only be considered in children of 12 years or older although it may be applied to younger patients at high risk because of severe hypercholesterolaemia, under specialist supervision.^{234,235} Ezetimibe may be added to maximally-tolerated statin therapy where adequate cholesterol lowering has not been achieved with the statin alone, or given as monotherapy in those in whom statin therapy is contraindicated.^{236,237}

1++
4

The NICE guideline on identification and management of familial hypercholesterolaemia reported evidence which showed that statins reduce both TC and LDL cholesterol in adults with FH, and adverse events on statins are rare in the general population (see section 10.4.5).²³⁷ Based on the evidence of safety, tolerability and efficacy, statins are recommended as initial therapy in adults with FH. Economic modelling indicated that higher-intensity statins (simvastatin 80 mg and appropriate doses of atorvastatin and rosuvastatin) were cost effective when compared with lower-intensity treatment with simvastatin 40 mg. Given that costs for statins have reduced since the publication of the NICE guideline and a number of previously branded agents are now available in generic forms, these results are likely to be conservative.

4

Results of the IMPROVE-IT trial (see section 10.6.2) indicated that combination therapy with ezetimibe plus a statin is more clinically effective than a statin alone as shown by lower LDL cholesterol and reduced cardiovascular events.²¹² While this trial was conducted in patients with a recent ACS, not FH, and while the baseline LDL-cholesterol level in trial participants was considerably lower than is seen in FH (resulting in a smaller absolute reduction (0.4 mmol/l) in LDL cholesterol), results were consistent with large meta-analyses of statin therapy. Extrapolated to a 1 mmol/l reduction in LDL cholesterol, IMPROVE-IT yielded a similar hazard ratio for cardiovascular events (HR 0.80, 95% CI 0.68 to 0.94) to the meta-analysis (HR 0.78, 95% CI 0.76 to 0.80).²⁵

1++

A NICE technology appraisal notes that combination therapy with ezetimibe and a statin is an option for the treatment of FH.²³⁶

4

The PCSK9 inhibitors alirocumab and evolocumab reduce lipid levels in patients with heterozygous FH both alone and in conjunction with statins and/or ezetimibe (see section 10.6.5).^{23B} The SMC has accepted these agents for restricted use in NHSScotland for patients with heterozygous FH and LDL cholesterol ≥ 5.0 mmol/l for primary prevention of cardiovascular events and heterozygous FH patients with LDL cholesterol ≥ 3.5 mmol/l for secondary prevention of cardiovascular events (see section 14.4).

- ✓ Individuals with a possible diagnosis of familial hypercholesterolaemia should be referred to a specialist clinic for investigation and initial management.
- R Individuals with familial hypercholesterolaemia should be offered statin therapy regardless of their calculated cardiovascular risk and may be considered for combination therapy with ezetimibe where LDL cholesterol-lowering is inadequate on maximally-tolerated statin therapy, or for monotherapy where statins are contraindicated.
- R Individuals with heterozygous familial hypercholesterolaemia and elevated LDL cholesterol despite statin monotherapy or statin/ezetimibe combination therapy should be considered for a PCSK9 inhibitor.

Grundy SM et al., 2019 [8].

American College of Cardiology (ACC), American Heart Association (AHA)

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

Zielsetzung/Fragestellung

to address the practical management of patients with high blood cholesterol and related disorders.

Methodik

Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium;
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt;
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz nur für folgende Fragestellung: *In adults ≥ 20 years 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/revascularization) and magnitude of harm (absolute increase; NNH) in terms of adverse events (eg, cancer, rhabdomyolysis, diabetes mellitus) derived from LDL-C lowering in large RCTs (>1 000 participants and originally designed to last >12 months) with statin therapy plus a second lipid-modifying agent compared with statin alone?* (siehe auch Wilson et al. 2019 [15]);

→ keine systematische Evidenzbasierung zu anderen Fragestellungen (z.B. Therapie der familiären Hypercholesterinämie bei Kindern und Jugendlichen)

- Keine expliziten Angaben zum Konsensusprozess: „The findings of the evidence review committee and the writing committee members were formally presented and discussed, and then recommendations were developed“
- Begutachtungsverfahren: „This document was reviewed by 21 official reviewers each nominated by the ACC, AHA, AAPA, ABC, ACPM, ADA, AGS, APhA, ASPC, NLA, and PCNA, as well as 27 individual content reviewers. Reviewers’ RWI information was distributed to the writing committee and is published in this document“
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt;
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität: k.A.

Recherche/Suchzeitraum:

- from May 1980 to July 2017 (MEDLINE (through PubMed), EMBASE, the Cochrane Library, the Agency for Healthcare Research and Quality, and other selected databases)
- 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.

LoE/GoR

CLASS (STRENGTH) OF RECOMMENDATION	LEVEL (QUALITY) OF EVIDENCE‡
CLASS I (STRONG) Benefit >>> Risk Suggested phrases for writing recommendations: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Is recommended ▪ Is indicated/useful/effective/beneficial ▪ Should be performed/administered/other Comparative Effectiveness Phrases†: <ul style="list-style-type: none"> ◦ Treatment/strategy A is recommended/indicated in preference to treatment B ◦ Treatment A should be chosen over treatment B 	LEVEL A <ul style="list-style-type: none"> ▪ High-quality evidence‡ from more than 1 RCT ▪ Meta-analyses of high-quality RCTs ▪ One or more RCTs corroborated by high-quality registry studies
CLASS IIa (MODERATE) Benefit >> Risk Suggested phrases for writing recommendations: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Is reasonable ▪ Can be useful/effective/beneficial Comparative Effectiveness Phrases†: <ul style="list-style-type: none"> ◦ Treatment/strategy A is probably recommended/indicated in preference to treatment B ◦ It is reasonable to choose treatment A over treatment B 	LEVEL B-R (Randomized) <ul style="list-style-type: none"> ▪ Moderate-quality evidence‡ from 1 or more RCTs ▪ Meta-analyses of moderate-quality RCTs
CLASS IIb (WEAK) Benefit ≥ Risk Suggested phrases for writing recommendations: <ul style="list-style-type: none"> ▪ May/might be reasonable ▪ May/might be considered ▪ Usefulness/effectiveness is unknown/unclear/uncertain or not well established 	LEVEL B-NR (Nonrandomized) <ul style="list-style-type: none"> ▪ Moderate-quality evidence‡ from 1 or more well-designed, well-executed nonrandomized studies, observational studies, or registry studies ▪ Meta-analyses of such studies
CLASS III: No Benefit (MODERATE) Benefit = Risk <i>(Generally, LOE A or B use only)</i> Suggested phrases for writing recommendations: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Is not recommended ▪ Is not indicated/useful/effective/beneficial ▪ Should not be performed/administered/other 	LEVEL C-LD (Limited Data) <ul style="list-style-type: none"> ▪ Randomized or nonrandomized observational or registry studies with limitations of design or execution ▪ Meta-analyses of such studies ▪ Physiological or mechanistic studies in human subjects
CLASS III: Harm (STRONG) Risk > Benefit Suggested phrases for writing recommendations: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Potentially harmful ▪ Causes harm ▪ Associated with excess morbidity/mortality ▪ Should not be performed/administered/other 	LEVEL C-EO (Expert Opinion) Consensus of expert opinion based on clinical experience

COR and LOE are determined independently (any COR may be paired with any LOE).
 A recommendation with LOE C does not imply that the recommendation is weak. Many important clinical questions addressed in guidelines do not lend themselves to clinical trials. Although RCTs are unavailable, there may be a very clear clinical consensus that a particular test or therapy is useful or effective.

* The outcome or result of the intervention should be specified (an improved clinical outcome or increased diagnostic accuracy or incremental prognostic information).

† For comparative-effectiveness recommendations (COR I and IIa; LOE A and B only), studies that support the use of comparator verbs should involve direct comparisons of the treatments or strategies being evaluated.

‡ The method of assessing quality is evolving, including the application of standardized, widely used, and preferably validated evidence grading tools; and for systematic reviews, the incorporation of an Evidence Review Committee.

COR indicates Class of Recommendation; EO, expert opinion; LD, limited data; LOE, Level of Evidence; NR, nonrandomized; R, randomized; and RCT, randomized controlled trial.

Sonstige methodische Hinweise

Empfehlungen für Kinder und Jugendliche mit FH scheinen nicht auf einen syst. Review der Evidenz zu basieren.

Recommendations for Children and Adolescents

IIa	B-R	<p>3. In children and adolescents 10 years 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.^{S4.4.4.3-13–S4.4.4.3-16}</p>
------------	------------	---

Recommendation-Specific Supportive Text:

3. Statins and nonstatins lower TC and LDL-C in children and adolescents with FH,^{S4.4.4.3-30} and other health conditions that put them at increased risk of CVD.^{S4.4.4.3-31,S4.4.4.3-32} Evidence from these RCTs demonstrates low short- and medium-term adverse event rates (abnormalities in liver function test, creatine kinase [CK] levels, and reported myopathy) with statin use in children and adolescents with FH.^{S4.4.4.3-30} Limited data show benefit from statins to subclinical atherosclerosis in FH. These data, coupled with the increased risk of CVD in untreated severe hypercholesterolemia, support the use of statins in children and adolescents at ages ≥ 10 years who have FH^{S4.4.4.3-33,S4.4.4.3-34} and have not responded to 3 to 6 months of lifestyle therapy. Statins may be considered at age 8 years in the presence of concerning family history, extremely elevated LDL-C level, or elevated Lp(a), in the context of informed shared decision-making and counseling with the patient and family. The intensity of treatment should be based on the severity of the hypercholesterolemia and should incorporate patient/family preference. Scant data on the use of ezetimibe in children with severe hypercholesterolemia show reasonable LDL-C lowering with no significant adverse effects.^{S4.4.4.3-13} Nonsystemic bile acid sequestrants can be useful for LDL-C lowering, but tolerability is an issue.^{S4.4.4.3-13–S4.4.4.3-16}

4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie

Cochrane Library - Cochrane Database of Systematic Reviews (Issue 01 of 12, January 2021) am 05.01.2021

#	Suchfrage
1	[mh ^hypercholesterolemia*]
2	[mh ^hyperlipoproteinemias]
3	[mh ^"lipid metabolism, inborn errors"]
4	[mh ^dyslipidemias]
5	[mh "cholesterol, ldl"]
6	[mh "hyperlipoproteinemia type ii"]
7	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6
8	FH:ti,ab,kw
9	((autosomal dominant OR LDLR OR APOB OR PCSK9 OR family OR familial OR homozyg* OR heterozyg*) AND (hypercholesterolemi* OR hypercholesterolaemi*)):ti,ab,kw
10	((2 OR Ila OR Iib OR II OR 2a OR 2b OR family OR familial OR autosomal dominant OR homozyg* OR heterozyg*) AND (hyperlipoproteinemi* OR hyperlipoproteinaemi*)):ti,ab,kw
11	("hyper-low-density-lipoproteinemia" OR "hyper-low-density-lipoproteinaemia"):ti,ab,kw
12	(("hyper-low density" OR "hyper-low-density") AND (lipoproteinemi* OR lipoproteinaemi*)):ti,ab,kw
13	(hyper-beta-lipoproteinemi* OR hyperbetalipoproteinemi* OR hyper-beta-lipoproteinaemi* OR hyperbetalipoproteinaemi*):ti,ab,kw
14	LDL receptor disorder*:ti,ab,kw
15	#8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14
16	#7 OR #15
17	#16 with Cochrane Library publication date from Jan 2016 to Jan 2021
18	#17 in Cochrane Reviews

Systematic Reviews in Medline (PubMed) am 05.01.2021

#	Suchfrage
1	hypercholesterolemia[majr:noexp]
2	hyperlipoproteinemias[majr:noexp]
3	lipid metabolism, inborn errors[majr:noexp]
4	cholesterol, ldl/metabolism[mh]
5	hyperlipoproteinemia type ii[mh]
6	high serum cholesterol, familial[nm]
7	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6
8	FH[tiab]



9	(autosomal dominant[tiab] OR LDLR[tiab] OR APOB[tiab] OR PCSK9[tiab] OR family[tiab] OR familial[tiab] OR homozyg*[tiab] OR heterozyg*[tiab]) AND (hypercholesterolemi*[tiab] OR hypercholesterolaemi*[tiab])
10	(2[tiab] OR Ila[tiab] OR I Ib[tiab] OR II[tiab] OR 2a[tiab] OR 2b[tiab] OR family[tiab] OR familial[tiab] OR autosomal dominant[tiab] OR homozyg*[tiab] OR heterozyg*[tiab]) AND (hyperlipoproteinemi*[tiab] OR hyperlipoproteinaemi*[tiab])
11	((hyper-low density[tiab] OR hyper-low-density[tiab]) AND (lipoproteinemi*[tiab] OR lipoproteinaemi*[tiab])) OR hyper-low-density-lipoproteinemia[tiab] OR hyper-low-density-lipoproteinaemia[tiab]
12	hyper-beta-lipoproteinemi*[tiab] OR hyper-beta-lipoproteinaemi*[tiab] OR hyperbetalipoproteinemi*[tiab] OR hyperbetalipoproteinaemi*[tiab]
13	LDL receptor disorder*[tiab]
14	#8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13
15	#7 OR #14
16	(#15) AND (((Meta-Analysis[ptyp] OR systematic[sb] OR ((systematic review [ti] OR meta-analysis[pt] OR meta-analysis[ti] OR systematic literature review[ti] OR this systematic review[tw] OR pooling project[tw] OR (systematic review[tiab] AND review[pt]) OR meta synthesis[ti] OR meta-analy*[ti] OR integrative review[tw] OR integrative research review[tw] OR rapid review[tw] OR umbrella review[tw] OR consensus development conference[pt] OR practice guideline[pt] OR drug class reviews[ti] OR cochrane database syst rev[ta] OR acp journal club[ta] OR health technol assess[ta] OR evid rep technol assess summ[ta] OR jbi database system rev implement rep[ta]) OR (clinical guideline[tw] AND management[tw]) OR ((evidence based[ti] OR evidence-based medicine[mh] OR best practice*[ti] OR evidence synthesis[tiab]) AND (review[pt] OR diseases category[mh] OR behavior and behavior mechanisms[mh] OR therapeutics[mh] OR evaluation study[pt] OR validation study[pt] OR guideline[pt] OR pmcbook)) OR ((systematic[tw] OR systematically[tw] OR critical[tiab] OR (study selection[tw]) OR (predetermined[tw] OR inclusion[tw] AND criteri* [tw]) OR exclusion criteri*[tw] OR main outcome measures[tw] OR standard of care[tw] OR standards of care[tw]) AND (survey[tiab] OR surveys[tiab] OR overview*[tw] OR review[tiab] OR reviews[tiab] OR search*[tw] OR handsearch[tw] OR analysis[ti] OR critique[tiab] OR appraisal[tw] OR (reduction[tw] AND (risk[mh] OR risk[tw]) AND (death OR recurrence))) AND (literature[tiab] OR articles[tiab] OR publications[tiab] OR publication [tiab] OR bibliography[tiab] OR bibliographies[tiab] OR published[tiab] OR pooled data[tw] OR unpublished[tw] OR citation[tw] OR citations[tw] OR database[tiab] OR internet[tiab] OR textbooks[tiab] OR references[tw] OR scales[tw] OR papers[tw] OR datasets[tw] OR trials[tiab] OR meta-analy*[tw] OR (clinical[tiab] AND studies[tiab]) OR treatment outcome[mh] OR treatment outcome[tw] OR pmcbook)) NOT (letter[pt] OR newspaper article[pt])) OR Technical Report[ptyp]) OR ((((((trials[tiab] OR studies[tiab] OR database*[tiab] OR literature[tiab] OR publication*[tiab] OR Medline[tiab] OR Embase[tiab] OR Cochrane[tiab] OR Pubmed[tiab])) AND systematic*[tiab] AND (search*[tiab] OR research*[tiab]))) OR (((((((((((HTA[tiab]) OR technology assessment*[tiab]) OR technology report*[tiab]) OR (systematic*[tiab] AND review*[tiab])) OR (systematic*[tiab] AND overview*[tiab])) OR meta-analy*[tiab]) OR (meta[tiab] AND analyz*[tiab])) OR (meta[tiab] AND analyz*[tiab])) OR (meta[tiab] AND

	analyt*[tiab])) OR (((review*[tiab]) OR overview*[tiab]) AND ((evidence[tiab]) AND based[tiab])))
17	((#16) AND ("2016/01/01"[PDAT] : "3000"[PDAT]) NOT "The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]) NOT (animals[MeSH:noexp] NOT (Humans[mh] AND animals[MeSH:noexp]))
18	(#17) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt])

Leitlinien in Medline (PubMed) am 05.01.2021

#	Suchfrage
1	hypercholesterolemia[majr:noexp]
2	hyperlipoproteinemias[majr:noexp]
3	lipid metabolism, inborn errors[majr:noexp]
4	dyslipidemias[majr:noexp]
5	cholesterol, ldl/metabolism[mh]
6	hyperlipoproteinemia type ii[mh]
7	high serum cholesterol, familial[nm]
8	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7
9	FH[tiab]
10	(autosomal dominant[tiab] OR LDLR[tiab] OR APOB[tiab] OR PCSK9[tiab] OR family[tiab] OR familial[tiab] OR homozyg*[tiab] OR heterozyg*[tiab]) AND (hypercholesterolemi*[tiab] OR hypercholesterolaemi*[tiab])
11	(2[tiab] OR Ila[tiab] OR Iib[tiab] OR II[tiab] OR 2a[tiab] OR 2b[tiab] OR family[tiab] OR familial[tiab] OR autosomal dominant[tiab] OR homozyg*[tiab] OR heterozyg*[tiab]) AND (hyperlipoproteinemi*[tiab] OR hyperlipoproteinaemi*[tiab])
12	((hyper-low density[tiab] OR hyper-low-density[tiab]) AND (lipoproteinemi*[tiab] OR lipoproteinaemi*[tiab]) OR hyper-low-density-lipoproteinemia[tiab] OR hyper-low-density-lipoproteinaemia[tiab])
13	hyper-beta-lipoproteinemi*[tiab] OR hyper-beta-lipoproteinaemi*[tiab] OR hyperbetalipoproteinemi*[tiab] OR hyperbetalipoproteinaemi*[tiab]
14	LDL receptor disorder*[tiab]
15	#9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14
16	#8 OR #15
17	(#16) AND (Guideline[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] OR guideline*[Title] OR Consensus Development Conference[ptyp] OR Consensus Development Conference, NIH[ptyp] OR <i>recommendation*[ti]</i>)
18	((#17) AND ("2016/01/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])) NOT (animals[MeSH:noexp] NOT (Humans[MeSH] AND animals[MeSH:noexp])) NOT ("The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]) NOT ((comment[ptyp]) OR letter[ptyp]))

Referenzen

1. **Anagnostis P, Vaitis 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):249-261.
2. **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):1553-1563.
3. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Arzneimittel-Richtlinie Anlage III: Übersicht über Verordnungseinschränkungen und –ausschlüsse in der Arzneimittelversorgung durch die Arzneimittel-Richtlinie und aufgrund anderer Vorschriften (§ 34 Absatz 1 Satz 6 und Absatz 3 SGB V), Hinweise zur wirtschaftlichen Ordnungsweise von nicht verschreibungspflichtigen Arzneimitteln für Kinder bis zum vollendeten 12. Lebensjahr und für Jugendliche mit Entwicklungsstörungen bis zum vollendeten 18. Lebensjahr sowie Verordnungseinschränkungen und –ausschlüsse von sonstigen Produkten [online]. 11.02.2020. Berlin (GER): G-BA; 2020. [Zugriff: 25.01.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/83-691-578/AM-RL-III-Verordnungseinschr%C3%A4nkungen_2020-02-11.pdf.
4. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in Anlage IV: Therapiehinweis zu Ezetimib vom 17. Dezember 2009 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2009. [Zugriff: 25.01.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-1047/2009-12-17-AMR4-Ezetimib_BAnz.pdf.
5. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Richtlinie Methoden vertragsärztliche Versorgung Anlage I: Anerkannte Untersuchungs- oder Behandlungsmethoden [online]. 15.10.2020. Berlin (GER): G-BA; 2020. [Zugriff: 25.01.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-2351/MVV-RL_2020-10-15_iK-2021-01-20.pdf.
6. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 4. Mai 2016 / 2. Mai 2019 - Alirocumab [online]. Berlin (GER): GBA; 2016/2019. [Zugriff: 25.01.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-407/2019-05-02_Geltende-Fassung_Alirocumab_D-194_D-409.pdf.
7. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 9. März 2016 / 16. Juni 2016 / 6. September 2018 - Evolocumab [online]. Berlin (GER): GBA; 2016/2018. [Zugriff: 25.01.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-354/2018-09-06_Geltende-Fassung_Evolocumab_D-345.pdf.
8. **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. *J Am Coll Cardiol* 2019;73(24):e285-e350.

9. **Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG).** Ezetimib zur Prävention kardiovaskulärer Ereignisse; Rapid Report; Auftrag A18-83; Version 2.0 [online]. 01.09.2020. Köln (GER): IQWiG; 2019. [Zugriff: 25.01.2021]. (IQWiG-Berichte; Band 788). URL: https://www.iqwig.de/download/A18-83_Ezetimib-zur-Praevention-kardiovaskulaerer-Ereignisse_Rapid-Report_V2-0.pdf.
10. **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. *J Clin Lipidol* 2019;13(1):31-39.
11. **National Institute for Health and Care Excellence (NICE).** Familial hypercholesterolaemia: identification and management [online]. 04.10.2019. London (GBR): NICE; 2008. [Zugriff: 06.01.2021]. (Clinical guideline; Band 71). URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg71/>.
12. **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):810-821.
13. **Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN).** Risk estimation and the prevention of cardiovascular disease: a national clinical guideline [online]. Edinburgh (GBR): SIGN; 2017. [Zugriff: 06.01.2021]. (SIGN publication; Band 149). URL: <http://www.sign.ac.uk/assets/sign149.pdf>.
14. **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* [online]. 2019(11):Cd006401. URL: <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD006401.pub5>.
15. **Wilson PWF, Polonsky TS, Miedema MD, Khera A, Kosinski AS, Kuvin JT.** Systematic review for the 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):e1144-e1161.

Beteiligung von AkdÄ und Fachgesellschaften nach §35a Abs. 7 SGB V i.V.m. Verfo 5. Kapitel § 7 Abs. 6

2020-B-393

Kontaktdaten

Arbeitsgemeinschaft für Pädiatrische Stoffwechselstörungen

Indikation gemäß Beratungsantrag

Heterozygote familiäre Hypercholesterinämie

Kinder und Jugendliche im Alter von 10 Jahren und älter mit heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie in Kombination mit anderen lipidsenkenden Therapien

Homozygote familiäre Hypercholesterinämie

Kinder im Alter von 10 und 11 Jahren mit einer homozygoten familiären Hypercholesterinämie in Kombination mit anderen lipidsenkenden Therapien

Was ist der Behandlungsstandard unter Berücksichtigung der vorliegenden Evidenz bei “Kindern und Jugendlichen im Alter von 10 Jahren und älter mit heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie und bei Kindern im Alter von 10 und 11 Jahren mit einer homozygoten familiären Hypercholesterinämie“? Wie sieht die Versorgungspraxis in Deutschland aus?

Antwort: Behandlungsstandard für Patienten mit heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie ≥ 10 Jahre sind eine Modifikation des Lebensstils, eine fettarme Ernährung und lipidsenkende Medikamente.

Ad Modifikation des Lebensstils: Ziel ist die Beibehaltung/das Erreichen eines Normalgewichts, regelmässige körperliche Betätigung, und Vermeidung von Risikofaktoren, welche eine Arteriosklerose begünstigen (u.a. Nikotin, Stress, arterielle Hypertonie).

Ad fettarme Ernährung: Ziel ist eine ausgewogene, gesunde Ernährung unter Verwendung regulärer Lebensmittel und bei Vermeidung von übermässigen fettreichen Nahrungsmitteln (bei einer Gesamtfettzufuhr von 20-30% der Energie).

Ad lipidsenkende Medikamente: Ziel ist eine weitere Absenkung von Gesamt-Cholesterin und LDL-Cholesterin, sollten diese Werte nicht bereits durch die o.g. Massnahmen ausreichend gesenkt worden sein. Zum Einsatz kommen vor allem, in Abhängigkeit vom Alter der Patienten, diverse Statinpräparate (HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoren) und/oder Ezetimib (hemmt die Resorption des Cholesterins am Bürstensaum der Zottenzellen des Dünndarms), sowie seltener Reservemedikamente oder in Einzelfällen neu zugelassene Medikamente (z.B. monoklonale Antikörper zur Inhibition von PCSK9).

Patienten im Alter von 10 und 11 Jahren mit einer homozygoten familiären Hypercholesterinämie werden entlang der gleichen Prinzipien, jedoch erheblich strikter behandelt. So werden bereits deutlich frühzeitiger Medikamente eingesetzt, wobei oftmals eine Kombinationsbehandlung in hoher Dosierung notwendig ist. Hier kommt oft zudem eine Lipid-Apherese zum Einsatz (oder eine Lebertransplantation als ultima ratio).

Die Versorgungspraxis in Deutschland sieht idealerweise die Anbindung der Patienten an eine Stoffwechsel-Ambulanz (oder gastroenterologische Sprechstunde) vor, in welcher eine interdisziplinäre Betreuung vor allem durch Ernährungsberatung und ÄrztInnen stattfindet.

Gibt es Kriterien für unterschiedliche Behandlungsentscheidungen bei der Behandlung von „Kindern und Jugendlichen im Alter von 10 Jahren und älter mit heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie und bei Kindern im Alter von 10 und 11 Jahren mit einer homozygoten familiären Hypercholesterinämie“ die regelhaft berücksichtigt werden? Wenn ja, welche sind dies und was sind in dem Fall die Therapieoptionen?

Antwort: Regelhaft wird vor allem die Familienanamnese der Patienten berücksichtigt. Relevant sind hierbei vor allem der Zeitpunkt, zu welchem in der Familie bereits kardiovaskuläre Ereignisse aufgetreten sind und das Ausmass der dabei begleitenden Risikofaktoren sowie das Ausmass der Hypercholesterinämie. Sollten kardiovaskuläre Ereignisse bislang nicht aufgetreten sein, obwohl Mitglieder der Familie von einer Hypercholesterinämie betroffen sind, werden die genannten therapeutischen Massnahmen weniger strikt eingeleitet oder durchgeführt, als wenn bereits frühzeitig kardiovaskuläre Ereignisse eingetreten sind.

Relevant sind weiter zusätzlich bestehende laborchemische Risikofaktoren, z.B. eine Erhöhung von Lipoprotein a, welches ein unabhängiger und genetisch determinierter Risikofaktor ist. Wird dieses deutlich erhöht festgestellt, wird dies im Sinne eines weiteren Risikofaktors zum Anlass für eine strikere Ein/Durchführung der o.g. Massnahmen gewertet.

Bitte begründen Sie Ihre Ausführungen.

(Diese Einschätzung beruht u.a. auf der S2k-Leitlinie 027-068, welche bis 2020 gültig war)

**Beteiligung von AkdÄ und Fachgesellschaften nach §35a Abs. 7 SGB V i.V.m. VerfO 5.
Kapitel § 7 Abs. 6
2020-B-393**

Kontaktdaten

Deutsche Gesellschaft für Fettstoffwechselstörungen und deren Folgeerkrankungen (DGFF)

Indikation gemäß Beratungsantrag

Heterozygote familiäre Hypercholesterinämie

Kinder und Jugendliche im Alter von 10 Jahren und älter mit heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie in Kombination mit anderen lipidsenkenden Therapien

Homozygote familiäre Hypercholesterinämie

Kinder im Alter von 10 und 11 Jahren mit einer homozygoten familiären Hypercholesterinämie in Kombination mit anderen lipidsenkenden Therapien

Was ist der Behandlungsstandard unter Berücksichtigung der vorliegenden Evidenz bei“ Kindern und Jugendlichen im Alter von 10 Jahren und älter mit heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie und bei Kindern im Alter von 10 und 11 Jahren mit einer homozygoten familiären Hypercholesterinämie“? Wie sieht die Versorgungspraxis in Deutschland aus?

Die familiäre Hypercholesterinämie (FH) ist als eine Erkrankung des Lipidstoffwechsels mit einer geschätzten Inzidenz von 1:200-1:250 die **häufigste monogene Erkrankung** (Wiegman A, 2015, Nordestgaard et al. 2013). Bei über 95% dieser zumeist autosomal dominant vererbten Erkrankung findet sich eine ursächliche LDL-Rezeptormutation, Genmutationen für das Apolipoprotein B 100 oder für die Proteinkonvertase Subtilisin/ Kexin 9 (PCSK9). Kennzeichnend ist eine Erhöhung des LDL-Cholesterins und des Gesamtcholesterins. Durch die lebenslang kumulativ erhöhten LDL-Cholesterin-Serumspiegel entwickelt sich eine **frühzeitige atherosklerotische Erkrankung**. Unbehandelt entwickeln rund 50% der erwachsenen Männer und 30% der Frauen mit FH eine koronare Gefäßerkrankung im Alter bis 50, respektive 60 Lebensjahren (Marks D, 2003). Die heterozygote wie auch die homozygote FH beginnt bereits nach der Geburt und läuft in unterschiedlichen Schweregraden ab. Die Inzidenz der schweren homozygoten Verlaufsform wird mit 1:300.000 beschrieben (Sjouke B et al.2015). Im Zeitraum 2010 bis 2013 waren **letale Verläufe durch Herzinfarkt bei 4 Kindern im Alter von 3,5-5,5 Jahren mit schwerer homozygoter FH** in Deutschland, Italien, Österreich und der Schweiz berichtet worden, obwohl die Diagnose der FH zum zweiten Geburtstag bereits gestellt war (Widhalm K et al. 2011). Nach aktuellen Schätzungen sind weltweit bis 80-90% von rd. 30 Mio. FH-Erkrankten nicht diagnostiziert und/oder suboptimal behandelt

(Nordestgaard et al. 2013). Die Zahl der erkrankten Kinder weltweit wird auf 8,5 Mio. geschätzt (Wiegman et al.2015). Unter Berücksichtigung aktueller Geburtenzahlen in Deutschland lassen sich **für das Jahr 2018 ca. 3.400 Neugeborene mit FH** angeben.

Ein etabliertes Screening im Kindesalter für die FH besteht in Deutschland bisher nicht, obwohl lediglich rund 1/5 der FH-erkrankten Erwachsenen in Deutschland diagnostiziert und suffizient behandelt werden. Screening-Untersuchungen zur FH sind sinnvoll, wenn die Hypercholesterinämie als Ursache einer Atherosklerose angenommen werden kann, wenn zudem eine medikamentöse Therapie eine Verbesserung der Prognose herbeiführt und wenn zudem das Screening-Verfahren die Risikopatienten identifiziert. Wald et al. 2016 zeigten, dass das Screening bei ca. 10.000 Kindern 40 neue Kinder mit FH identifizierte sowie deren 40 betroffenen Elternteile, die von der FH aber nichts wussten. Im Rahmen eines Kaskadenscreenings wurden zusätzlich nochmals viele Großeltern und Verwandte mit FH diagnostiziert, die ebenfalls von ihrer Erkrankung nichts wussten. **Somit sind alle Voraussetzungen für ein sinnvolles FH-Screening erfüllt.** Eine laborchemische Diagnose von Dyslipidämien ist anhand des Lipidprofils bei Kindern möglich, welche **nicht nüchtern** erfolgen muss und **ggf. auch kapillär** durchgeführt werden kann (Schwab et al.2009). Slowenien hat als einziges Europäisches Land bisher ein Screening auf Hypercholesterinämie im Rahmen der obligatorischen Vorsorgeuntersuchung im Alter von 5 Jahren etabliert (Klancar G 2015). Die Erfahrungen hier wie auch in europäischen Nachbarländern zu Screeninguntersuchungen auf eine FH zeigen, dass bei guter Akzeptanz des Screenings insgesamt mehr Kinder als zuvor geschätzt durch das Screening untersucht und entdeckt werden konnten. Im Gegensatz zu den USA, die ein generelles Screening mit 9-11 Jahren favorisieren, konnten wir anhand der KiGGS-Daten feststellen, dass zur U9 mit 5 Jahren die Erwachsenenwerte nahezu erreicht sind, aber durch den Pubertätswachstumsschub induzierte Cholesterinabfälle noch nicht vorkommen wie in der Alterstufe der 9-11 jährigen amerikanischen Kinder (Schienkiewitz et al 2019). Kindliche Screening-Untersuchungen sind auch bei noch einer limitierten Anzahl von pädiatrischen Studien zur FH angeraten (Wald Laborchemische und molekulargenetische Screening-Verfahren ergänzen sich beim FH-Screening. Die Kosten für das Screening sind eher gering!

Die **multidisziplinäre Therapie der FH im Kindesalter** umfasst die Veränderung der Lebensgewohnheiten bezüglich einer cholesterinarmen, ballaststoffreichen Diät sowie mehr körperlichen Bewegung, die medikamentöse Therapie mit Statinen und in schweren Fällen, den homozygoten FH-Patienten die Lipidapherese auch bei Kindern.

Eine **Lifestyle-Änderung** kann eine 5-10% Reduktion des Serum-LDL erreichen. Die frühe Heranführung an gesunde regelmäßige Bewegung und Sport ist während der Erziehung der Kinder unabdingbar. In die Leitlinien zur FH (Chourdakis M et al. 2015) haben wir **Statine als Medikament der ersten Wahl bei Kindern** beschrieben.

Rosuvastatin ist ab einem Alter von 6 Jahren zur Behandlung zugelassen und wird wie Pravastatin, das ab einem Alter von 8 Jahren zugelassen ist, nicht über das Cytochrom

P450-System metabolisiert. Weitere Statine sind auch im Kindesalter verfügbar. Ein Cochrane Review von Vuorio 2017 stellte fest, dass eine Statintherapie im Kindesalter effektiv ist und wenig Nebenwirkungen aufweist. Es wurde allerdings festgestellt, dass wenig Langzeitdaten vorliegen. Die längste Nachbeobachtung von 20 Jahren zeigten Luirink et al. 2019. In dieser Arbeit konnte insbesondere gezeigt werden, dass die betroffenen Eltern eine signifikant schlechteres Überleben hatten, weil sie erst sehr viel später als ihre Kinder medikamentös behandelt wurden! Nach 2-jähriger Statintherapie wurde eine verminderte Zunahme der IMT (Braamskamp MJAM et al. 2017), bei stark abgesenktem LDL sogar eine Regression der atherosklerotischen Gefäßveränderungen (Nichols et al, 2007) beschrieben. Für erwachsene Patienten ließ sich durch eine Statintherapie im Kindesalter eine relative Risikoreduktion von 44% für eine koronare Herzerkrankung und nachfolgende Mortalität aufzeigen (Besseling et al. 2016). In der letzten Zeit werden viele neue medikamentöse Therapieoptionen auf den Markt gebracht. PCSK9-Inhibitoren, die über Antikörper oder sehr elegant mit einer **siRNA PCSK9 hemmen, Mipomersen, Lomitapid oder ANGPTL3-Inhibitoren** werden zunehmend auch in Kinderstudien untersucht.

Die bisherigen Ausführungen haben gezeigt,

1. dass die FH die häufigste monogene Erkrankung ist und deswegen sehr häufig vorkommt,
2. dass die meisten Patienten unerkannt sind und von ihrer Erkrankung in Deutschland, in Europa und in der Welt nichts von ihrer Erkrankung wissen,
3. dass die FH im Kindesalter sehr gut medikamentös behandelt werden kann und damit die Mortalität der FH im Erwachsenenalter gesenkt werden kann
4. dass leider noch immer kein generelles FH-Screening zur U9 vom G-BA beschlossen wurde.

Nun möchte ich zur **Versorgungssituation von Kindern und Jugendlichen mit FH in Deutschland** kommen. Es gibt nur wenige Pädiater, die sich auf das Gebiet der Fettstoffwechselstörungen spezialisiert haben. Das mag vor allem daran liegen, dass Pädiater ihre Patienten mit 18 Jahren abgeben müssen und bis dahin die FH-bedingte Atherosklerose in der Regel subklinisch bleibt. Wenn FH-Patienten im jungen Erwachsenenalter kardiovaskuläre Ereignisse wie Schlaganfälle oder Herzinfarkte bekommen, werden die Pädiater damit nicht mehr konfrontiert. Daher ist ihr Interesse an der Atherogenese ihrer Patienten begrenzt, ob wohl die Atherosklerose immer bereits nach der Geburt beginnt. Dementsprechend gibt es in der Erwachsenenmedizin viele spezialisierte Fettstoffwechsel –Zentren, auf der DGFF-Homepage können DGFF-zertifizierte Ärzte und Ambulanzen auf einer Landkarte angeschaut werden. Im Gegensatz dazu gibt es in der Pädiatrie nur sehr wenige, meist an sehr großen oder universitären Kliniken spezialisierte Ambulanzen für Fettstoffwechselstörungen. Ein normaler niedergelassener Pädiater tut sich mit der Therapie von Fettstoffwechselstörungen sehr schwer. So existiert bislang auch noch immer **kein**

Lehrbuch für pädiatrische Fettstoffwechselstörungen im Kindes- und Jugendalter.

Wir werden dieses Lehrbuch hoffentlich im Verlaufe dieses Jahres erstmals im Springer-Verlag herausbringen! An den Verhältnissen wie 2006 hat sich heute nicht viel geändert. Wir untersuchten (Schwab et al. 2006) über 27.000 Kinder und Jugendliche mit Typ 1 Diabetes über die DPV Software hinsichtlich ihres Lipidprofils. **Über 26% hätten nach den Leitlinien einer medikamentösen Therapie bedurft, es wurden aber nur 0,4% tatsächlich behandelt.** Es fehlen aufgrund personeller Probleme große pädiatrisch-lipidologische Zentren, an die Pädiater ihre lipidologischen Problempatienten überweisen können und die aufgrund der Konzentration der Patienten auf wenige Zentren in diesem Gebiet suffiziente Forschung unternehmen können.

Gibt es Kriterien für unterschiedliche Behandlungsentscheidungen bei der Behandlung von „Kindern und Jugendlichen im Alter von 10 Jahren und älter mit heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie und bei Kindern im Alter von 10 und 11 Jahren mit einer homozygoten familiären Hypercholesterinämie“ die regelhaft berücksichtigt werden? Wenn ja, welche sind dies und was sind in dem Fall die Therapieoptionen?

Es liegen **SK2-Leitlinienempfehlungen für die Therapie von Kindern und Jugendlichen mit FH** vor. Diese lehnen sich an die Behandlung Erwachsener an.

Bei der Entscheidung zur Wahl der Therapie und zum Therapiebeginn (ggf. auch vor dem Alter von 8 Jahren) sollten besondere Risikofaktoren für ein hohes Risiko für eine **frühe Atheroskleroseentwicklung** berücksichtigt werden (z.B. chronische Nierenerkrankungen, Diabetes mellitus Typ 2 oder Typ 1, Kawasaki-Syndrom mit koronaren Aneurysmen, Zustand nach Herztransplantation). (St. Konsens). Eigene Untersuchungen im Rahmen der DEAR-Kids-Studie (**diagnostics of early atherosclerosis risk in kids study**) zeigen, dass Kinder mit Hypercholesterinämie und Hypertension eine besonders fortgeschrittene Gefäßalterung aufwiesen (Krebs A et al. 2009).

Die Entscheidung über die Notwendigkeit einer Therapie sollte auf den Ergebnissen von **mindestens zwei Messungen** der Lipidwerte (nüchtern) beruhen, die mindestens 2 Wochen, aber nicht mehr als 3 Monate auseinanderliegen. (St. Konsens)

Ab dem Alter von 8 Jahren sollte eine medikamentöse Therapie in Erwägung gezogen werden, wenn die **konsequente Lebensstilmodifikation und Diättherapie** über mehrere Monate keine befriedigende Veränderung der Lipidwerte erbringen. Dies gilt insbesondere, wenn eines der folgenden Kriterien erfüllt ist (s. auch Tabelle 5: Risikofaktoren):

- **LDL-C \geq 190 mg/dl**, oder

- **LDL-C ≥ 160 mg/dl** und zusätzlich eines der folgenden 4 Kriterien:
 - o positive Familienanamnese (<55 J. M, <65 J. W), oder
 - o ≥ 1 hochgradige Risikofaktoren/Risikokonditionen oder
 - o ≥ 2 mäßiggradige Risikofaktoren/Risikokonditionen, oder
 - o Übergewicht, Adipositas, oder Insulinresistenz
- **LDL-C $\geq 130-159$ mg/dl** und zusätzlich eines der folgenden 2 Kriterien:
 - o ≥ 2 hochgradige Risikofaktoren/Risikokonditionen oder
 - o 1 hochgradiger + 2 mäßiggradige Risikofaktoren/Risikokonditionen

Das **Ziel einer LDL-senkenden Therapie** in Kindheit und im Jugendalter ist es, den LDLCholesterinspiegel **unter die <95. Perzentile (≤ 130 mg/dl)** zu verringern. (St. Konsens)

Eine medikamentöse lipidsenkende Therapie sollte bei Kindern ≥ 8 Jahren unter einer konsequent durchgeführten **3-6 monatigen Lebensstil- und Ernährungs-modifikation** in folgenden genannten Bedingungen erwogen werden:

- LDL-Cholesterin > 190 mg/dl ohne eine positive Familienanamnese für vorzeitige kardiovaskuläre Erkrankungen bei Verwandten ersten Grades und keine hoch- oder mäßiggradige Risikofaktoren oder Risikokonditionen (Tabelle 5). (St. Konsens)
- LDL-Cholesterin ≥ 160 mg/dl und positive Familienanamnese für vorzeitige kardiovaskuläre Erkrankungen bei Verwandten ersten Grades oder zumindest ein hochgradiger Risikofaktor oder eine Risikokondition oder mindestens 2 mäßiggradige Risikofaktoren oder Risikokondition (Tabelle 5). (St. Konsens)

Tabelle 5: Risikofaktoren und Risikokonditionen
(modifiziert nach[28])

Positive Familienanamnese: Herzinfarkt, Angina pectoris, koronare Bypass / Stent / Angioplastie, plötzlicher Herztod bei den Eltern, Großeltern, Tante, Onkel in Alter von <55 Jahre bei Männern, <65 Jahre bei Frauen	
Hochgradige Risikofaktoren	Mäßiggradige Risikofaktoren
Arterielle Hypertonie	BMI ≥ 85 . P. - <97. P.
Rauchen	HDL-Cholesterin < 40 mg/dl
BMI ≥ 97 . P.	
Lipoprotein(a) > 30 mg/dL	
Hochgradige Risikokonditionen	Mäßiggradige Risikokonditionen
Diabetes mellitus Typ-1 oder Typ-2	Kawasaki Syndrom, mit Aneurysma (in Regression)
Chronische Nierenerkrankung, Niereninsuffizienz, Nierentransplantation	chronisch-entzündliche Erkrankung
Kawasaki Syndrom, mit Aneurysma (frisch)	HIV Infektion
	Nephrotisches Syndrom
	Medikamente

Statine werden bei Kindern und Jugendlichen mit Hypercholesterinämie als **Medikamente der ersten Wahl** empfohlen und sind behördlich zugelassen ab einem Alter von 6 (Rosuvastatin), 8 (Pravastatin) oder ab 10 Jahren (einige andere Statine). (St. Konsens).

Eine routinemäßige **Kontrolle der CK und der ALAT/GPT** und eine klinische Bewertung einer Muskelschädigung soll bei Kindern und Jugendlichen mit Statin-Therapie vorgenommen werden. Das Risiko von Nebenwirkungen wird bei der Verwendung von höheren Dosen und interagierenden Medikamenten erhöht, das letzte besonders bei Statinen, die durch das Cytochrom P-450-System metabolisiert werden. (St. Konsens).

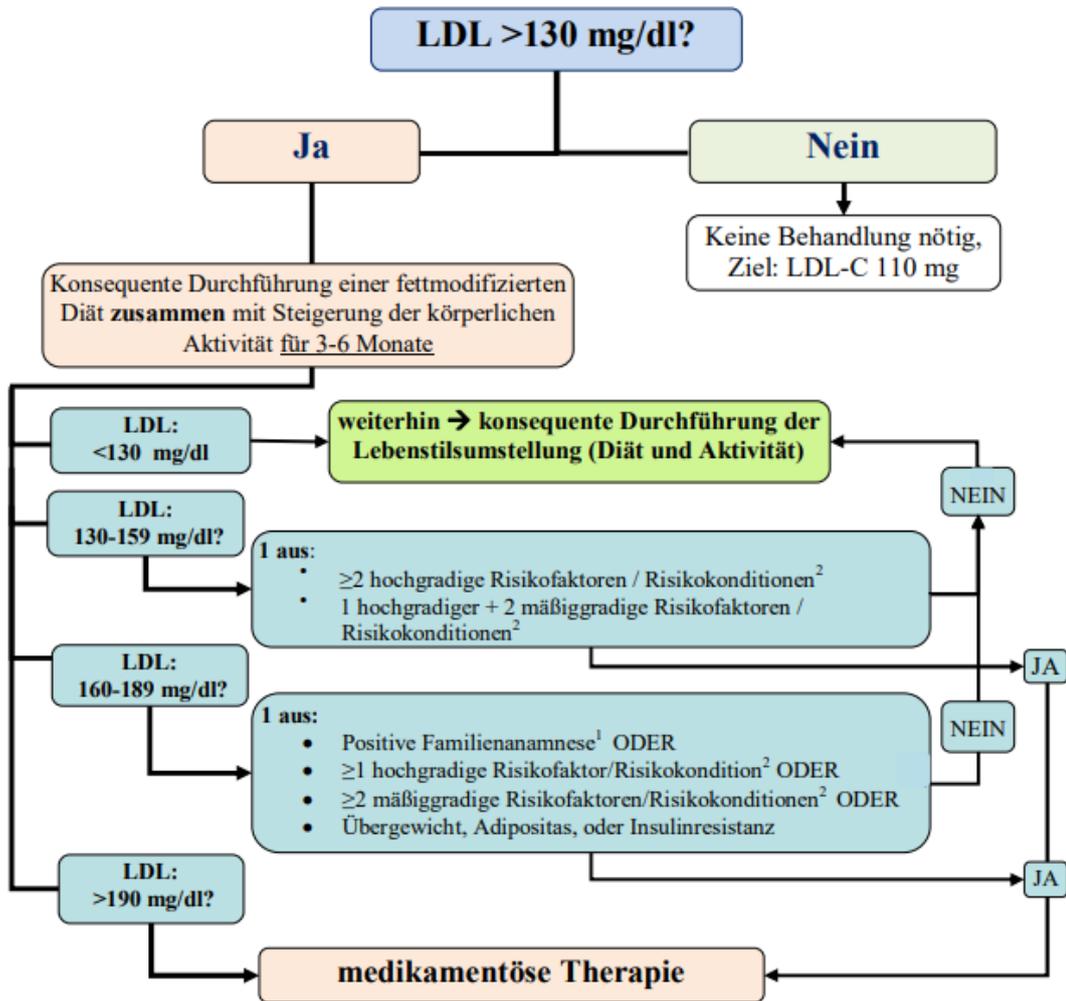
Ezetimib ist ab dem Alter von 10 Jahren zugelassen und kann als Monotherapie (10 mg/d) oder in Kombination mit Statinen oder Anionenaustauscherharzen eingesetzt werden. Ezetimib ist auch bei der Therapie der Sitosterolämie indiziert. (St. Konsens)

Anionenaustauscherharze sind als Medikamente zweiter Wahl zur Monotherapie oder in Kombination mit Statinen zur Cholesterinsenkung wirksam und sehr sicher. (St. Konsens)

Fibrate sollten bei Kindern zurückhaltend und nur in Absprache mit einem pädiatrischen Lipid-Spezialisten eingesetzt werden, da die Daten über Wirksamkeit und Sicherheit begrenzt sind. (St. Konsens)

Bei Kindern mit **homozygoter familiärer Hypercholesterinämie** und bei Patienten mit aus anderen Gründen extrem erhöhtem LDL-Cholesterin (>500 mg/dl) sollte eine LDL-senkende Therapie mit regelmäßiger LDL-Apherese durchgeführt werden. (St. Konsens)

S2k-Leitlinie 027/068: Diagnostik und Therapie von Hyperlipidämien bei Kindern und Jugendlichen



¹ >1 betroffenen Verwandten 1. Grades <55J (m) bzw. <65 J. (w) mit KHK*
² siehe Tabelle 5

Abbildung 1: Algorithmus für die Behandlung bei erhöhtem LDL-Cholesterin

Tabelle 6: Evidenzbasierte Empfehlungen für die pharmakologische Behandlung von Dyslipidämie (NLP: Nüchtern Lipidprofil) (modifiziert nach [28])

Geburt bis 8 Jahre	Eine medikamentöse Therapie ist im Einzelfall auch für Kinder vor dem Alter von 8 Jahren angezeigt, insbesondere bei schwerer Hyperlipidämie (familiäre Hypercholesterinämie, primäre Hypertriglyzeridämie [Triglyzeride ≥ 500 mg / dl]), und hochgradiges Risiko für Herz-Kreislauf-erkrankungen (vgl. Tabelle 5)	Empfehlenswert	
≥ 8 bis 21 Jahre	Eine detaillierte Familienanamnese und Risikofaktoreinschätzung sind vor Beginn einer medikamentösen Therapie erforderlich (Tabelle 5)	Stark empfehlenswert	
	Falls unter konsequenter Diät das LDL-Cholesterin durchschnittlich ≥ 160 mg/dl und das Kind mindestens 8 Jahre alt ist, und eine positive Familienanamnese oder ≥ 1 hochgradige Risikofaktoren/Risikokonditionen bzw. ≥ 2 mäßiggradigen Risikofaktoren/Risikokonditionen vorliegen, kann eine medikamentöse Therapie erwogen werden.		
	A. LDL-Cholesterin		
	1. Falls LDL-Cholesterin ≥ 250 mg/dl, pädiatrischen Lipidspezialisten konsultieren	Stark empfehlenswert	
	2. Falls LDL-Cholesterin ≥ 130 –250 mg/dl, oder nicht-HDL ≥ 145 mg/dl: Ernährungstherapie für 6 M; wiederhole NLP	Stark empfehlenswert	
	Wiederhole NLP		
	2.1 LDL-Cholesterin < 130 mg/dl, weitere Ernährungstherapie, Neubewertung nach 12 M	Stark empfehlenswert	
	2.2 LDL-Cholesterin ≥ 190 mg/dl, Einleitung einer Statintherapie erwägen	Stark empfehlenswert	
	2.3 LDL-Cholesterin ≥ 130 –189 mg/dl, negative Familienanamnese, kein Risikofaktor oder Risikokondition: Ernährungstherapie, Neubewertung nach 6 M	Empfehlenswert	
	2.4 LDL-Cholesterin = 160–189 mg/dl + positive Familienanamnese oder ≥ 1 hochgradige Risikofaktor/Risikokondition oder ≥ 2 mäßiggradige Risikofaktor/Risikokondition: Einleitung einer Statintherapie erwägen	Empfehlenswert	
	2.5 LDL-Cholesterin ≥ 130 –159 mg/dl + ≥ 2 hochgradige Risikofaktoren/Risikokonditionen oder 1 hochgradige + 2 mäßiggradige Risikofaktoren/Risikokonditionen: Einleitung einer medikamentösen Therapie erwägen	Empfehlenswert	
	2.6 Kinder unter medikamentöser Therapie und ihre Eltern sollten sorgfältig und altersentsprechend beraten und überwacht werden	Stark empfehlenswert	
	B. Triglyzeride		
	1. Falls Triglyzeride ≥ 500 mg/dl: Lipidspezialisten konsultieren	Empfehlenswert	
2. Falls Triglyzeride ≥ 100 mg/dl bei einem Kind < 10 Jahre, ≥ 130 mg/dl bei einem Kind 10–19 Jahre, und < 500 mg/dl: Ernährungstherapie; Kontrolle nach 6 Monaten	Stark empfehlenswert		
2.1 Triglyzeride < 100 (130) mg/dl: Ernährungstherapie; Kontrolle nach 6–12 Monaten	Stark empfehlenswert		
2.2 Triglyzeride > 100 (130) mg/dl: Ernährungstherapie	Empfehlenswert		
2.3 Triglyzeride ≥ 200 –499 mg/dl, non-HDL ≥ 145 mg/dl: Fischölsupplementierung erwägen ± Lipidspezialisten konsultieren	Empfehlenswert		
C. nicht-HDL-Cholesterin			
Kinder ≥ 10 Jahre mit nicht-HDL-Cholesterin ≥ 145 mg/dl, bei normalem LDL-Cholesterin: eine weitere Behandlung kann in Betracht gezogen werden (z.B. Statine)	Optional		

Literatur:

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. *European heart journal* (2015) 36 (36), S. 2425–2437.

Nordestgaard BG; Chapman MJ; Humphries SE; Ginsberg HN; Masanaus; Descamps OS et al.: 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. *European heart journal* (2013) 34 (45), 3478-90a.

Marks D; Thorogood M; Neil HA; Humphries SE: A review on the diagnosis, natural history, and treatment of familial hypercholesterolaemia. *Atherosclerosis* (2003) 168 (1), S. 1–14.

Sjouke B; Kusters DM; Kindt I; Besseling J; Defesche JC; Sijbrands EJ et al.: Homozygous autosomal dominant hypercholesterolaemia in the Netherlands. Prevalence, genotype-phenotype relationship, and clinical outcome. *European heart journal* (2015) 36 (9), S. 560–565.

Widhalm K; Binder CB; Kreissl A; Aldover-Macasaet E; Fritsch M; Kroisboeck S et al: 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. *The Journal of pediatrics* (2011) 158 (1), S. 167.

Wald DS, Bestwick J, Morris J, Whyte K, Jenkins L, Wald NJ: Child-parent familial hypercholesterolemia screening in primary care. *N Engl J Med.* 2016;375:1628-1637.

Wald DS; Wald NJ: Integration of child-parent screening and cascade testing for familial hypercholesterolaemia. *Journal of Medical Screening* 2019; 26 (2), S. 71–75.

Schwab KO, Doerfer J, Naeke A, Rohrer T, Wiemann D, Marg W, Hofer SE, Holl RW; German/Austrian Pediatric DPV Initiative. Influence of food intake, age, gender, HbA1c, and BMI levels on plasma cholesterol in 29,979 children and adolescents with type 1 diabetes--reference data from the German diabetes documentation and quality management system (DPV). *Pediatric Diabetes.* (2009) 10(3):184-92.

Klančar G; Grošelj U; Kovač J; Bratanič N; Bratina N; Trebušak PK et al: Universal Screening for Familial Hypercholesterolemia in Children. *Journal of the American College of Cardiology* (2015) 66 (11), S. 1250–1257.

Schienkiewitz A; Truthmann J; Ernert A; Wiegand S; Schwab KO; Scheidt-Nave C: Age, maturation and serum lipid parameters. Findings from the German Health Survey for Children and Adolescents. *BMC public health* (2019) 19 (1), S. 1627.

Wald DS, Martin AC. Decision to reject screening for familial hypercholesterolaemia is flawed. *Arch Dis Child.* 2020 Jun 29:archdischild-2020-319168. doi: 10.1136/archdischild-2020-319168. Epub ahead of print. PMID: 32601084.

Chourdakis M, Buderus S, Dokoupil K, Oberhoffer R, Schwab KO, Wolf M, Zimmer KP, Koletzko B S2k-Leitlinien zur Diagnostik und Therapie von Hyperlipidämien bei Kindern und Jugendlichen, 15. April 2015, AWMF-Register Nr.: 027-068 Klasse: S2k

Vuorio A, Kuoppala J, Kovanen PT, Humphries SE, Tonstad S, Wiegman A, Drogari E, Ramaswami U 2017. Statins for children with familial hypercholesterolemia (Review) Cochrane Database of Systematic Reviews 2017, Issue 7. Art. No.: CD006401. DOI: 10.1002/14651858.CD006401.pub4.

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. The New England Journal of Medicine (2019) 381 (16), S. 1547–1556.

Braamskamp MJ; Langslet G; McCrindle BW.; Cassiman D; Francis GA; Gagne et al.: Effect of Rosuvastatin on Carotid Intima-Media Thickness in Children With Heterozygous Familial Hypercholesterolemia. The CHARON Study (Hypercholesterolemia in Children and Adolescents Taking Rosuvastatin Open Label). Circulation (2017) 136 (4), S. 359–366.

Nicholls SJ; Tuzcu EM; Sipahi I et al.: Statins, High-Density Lipoprotein Cholesterol, and Regression of Coronary Atherosclerosis. JAMA. 2007;297(5):499-508.

Besseling J; Hovingh GK; Huijgen R; Kastelein JJ; Hutten BA: Statins in Familial Hypercholesterolemia. Consequences for Coronary Artery Disease and All-Cause Mortality. Journal of the American College of Cardiology (2016) 68 (3), S. 252–260.

Schwab KO, Doerfer J, Hecker W, Grulich-Henn J, Wiemann D, Beyer P, RW Holl on behalf of the DPV-initiative of the German working group for pediatric diabetology Spectrum and prevalence of atherogenic risk factors in 27,358 children, adolescents and young adults with type 1 diabetes – Cross-sectional data from the German diabetes documentation and quality management system (DPV). Diabetes Care (2006) 29: 218-225.

Krebs A, Schmidt-Trucksäss A, Alt J, Doerfer J, Krebs K, Winkler K, Schwab KO. Synergistic Effects of Elevated Systolic Blood Pressure and Hypercholesterolemia on Carotid Intima-Media Thickness in Children and Adolescents. (2009) Pediatric Cardiology 30(8):1131-6.