

**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: 2026-B-169-z Inclisiran

Stand: August 2026

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

**Inclisiran
zur Behandlung der heterozygoten familiären Hypercholesterinämie (12 bis < 18 Jahre)**

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

LDL-Apherese:

Richtlinie des G-BA zu Untersuchungs- und Behandlungsmethoden der vertragsärztlichen Versorgung
- Ambulante Durchführung der Apheresen als extrakorporales Hämotherapieverfahren

Ezetimib:

– IQWiG-Rapid Report vom 03.09.2019

AM-RL Anlage XII: Beschlüsse über die Nutzenbewertung nach §35 a SGB V

- Evolocumab (Kinder und Jugendliche ab 10 Jahren mit heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie; Beschluss vom 16. Juni 2022)
- Alirocumab (Kinder und Jugendliche ab 8 Jahren mit heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie; Beschluss vom 6. Juni 2024)

AM-RL Anlage III: Verordnungseinschränkungen und -ausschlüsse in der Arzneimittelversorgung

35. Lipidsenker

35a. Evolocumab

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

**Inclisiran
zur Behandlung der heterozygoten familiären Hypercholesterinämie (12 bis < 18 Jahre)**

Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO

	35b. Alirocumab 35c. Inclisiran
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:	
Inclisiran C10AX16 Leqvio	Leqvio wird bei pädiatrischen Patienten ab 12 Jahren mit heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie (HeFH) 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 Statin-Intoleranz oder für welche ein Statin kontraindiziert ist.
HMG-CoA-Reduktase-Hemmer (Statine), wie z.B.:	
Pravastatin C10AA03 generisch	<u>Hypercholesterinämie</u> 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 [...] (FI Prava-Teva 2024-02)
Atorvastatin C10AA05 generisch	<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. [...] (FI Atorvastatin Hennig 2024-08)
Rosuvastatin C10AA07	<u>Behandlung von Hypercholesterinämie</u>

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Rosuvastatin ratiopharm	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 ist. [...] (FI Rosuvastatin ratiopharm 2026-03)
Simvastatin C10AA01 generisch	<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. [...] (FI Simva-Hennig 2023-02)
Pitavastatin C10AA08 LIVAZO	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. [...] (FI Livazo 2025-01)
Lovastatin C10AA02 generisch	1. Zur Senkung erhöhter Gesamt- und LDL-Cholesterinspiegel im Serum bei primärer Hypercholesterinämie in Verbindung mit diätetischen Maßnahmen, wenn Ernährungsumstellung oder andere nichtpharmakologische Maßnahmen alleine eine ungenügende Wirkung zeigten. [...] (FI Lovabeta)
Fibrate	
Fenofibrat C10AB05 generisch	Lipidil 200 mg ist 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-Cholesterinwerten, – gemischte Hyperlipidämie, wenn ein Statin kontraindiziert ist oder nicht vertragen wird,

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

	– bei gemischter Hyperlipidämie bei Patienten mit hohem kardiovaskulären Risiko zusätzlich zu einem Statin, wenn Triglycerid- und HDL-Cholesterinwerte nicht ausreichend kontrolliert werden können. (FI Lipidil 2022-04)
Bezafibrat C10AB02 generisch	Bezafibrat-ratiopharm® 200 mg Filmdoubletten sind 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-Cholesterinwerte – 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. (FI Bezafibrat-ratiopharm 2014-04)
Gemfibrozil C10AB04 generisch	Gevilon ist 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-Cholesterin-Werte – gemischte Hyperlipidämie, wenn ein Statin kontraindiziert ist oder nicht vertragen wird – primäre Hypercholesterinämie, wenn ein Statin kontraindiziert ist oder nicht vertragen wird. [...] (FI Gevilon 2024-07)
Anionenaustauscherharze (Gallensäurebinder)	
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. – [...]

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

(FI Colestyramin-ratiopharm 2021-02)

PCSK9-Inhibitoren

Evolocumab
C10AX13
Repatha

Hypercholesterinämie und gemischte Dyslipidämie

Repatha wird bei Erwachsenen mit primärer Hypercholesterinämie (heterozygot familiär und nicht-familiär) oder gemischter Dyslipidämie oder und bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 10 Jahren und älter mit heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie 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 Statin-Intoleranz oder für welche ein Statin kontraindiziert ist.

[...]

(FI Repatha, 2025-12)

Alirocumab
C10AX14
Praluent

Primäre Hypercholesterinämie und gemischte Dyslipidämie:

Praluent ist, begleitend zu einer Diät, angezeigt zur Behandlung bei Erwachsenen mit primärer Hypercholesterinämie (heterozygote familiäre und nicht familiäre) oder gemischter Dyslipidämie und bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 8 Jahren und älter mit heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie (HeFH):

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

[...]

(FI Praluent, 2025-10)

Andere Lipidsenker

Ezetimib
C10AX09

Primäre Hypercholesterinämie

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Ezetrol	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. [...] (FI Ezetrol 2024-03)
Ezetimib/ Simvastatin C10BA02 Inegy	<u>Hypercholesterinämie</u> 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 [...] (FI Inegy 2026-03)

Quellen: AMIce-Datenbank, Fachinformationen

Abteilung Fachberatung Medizin

Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Vorgang: 2026-B-169z (Beratung nach § 35a SGB V) Inclisiran

Auftrag von: Abt. AM
Bearbeitet von: Abt. FB Med
Datum: 24. Juli 2026

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	3
1 Indikation	4
2 Systematische Recherche	4
3 Ergebnisse	5
3.1 Cochrane Reviews	5
3.2 Systematische Reviews	5
3.3 Leitlinien	20
4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie	21
Referenzen	24

Abkürzungsverzeichnis

ApoE	Apolipoprotein E
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften
ECRI	Emergency Care Research Institute
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GIN	Guidelines International Network
GoR	Grade of Recommendations
GRADE	Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation
HDL-C	High-density lipoprotein cholesterol
HeFH	Heterozygous familial hypercholesterolaemia
HoFH	Homozygous familial hypercholesterolaemia
HR	Hazard Ratio
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KI	Konfidenzintervall
LDL	Low Density Lipoprotein
LDL-C	Low Density Lipoprotein cholesterol
LLT	Lipid-lowering therapies
LoE	Level of Evidence
Lp(a)	Lipoprotein (a)
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
OR	Odds Ratio
PCSK9	Proprotein convertasen subtilisin/kexin-9
PCSK9i	PCSK9 Inhibitoren
RR	Relatives Risiko
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
siRNA	Small interfering RNA
TC	Total Cholesterol
TG(L)	Triglyceride
TRIP	Turn Research into Practice Database
WHO	World Health Organization

1 Indikation

Heterozygote familiäre Hypercholesterinämie (HeFH) bei pädiatrischen Patienten ab 12 Jahre.

Hinweis zur Synopse: Informationen hinsichtlich nicht zugelassener Therapieoptionen sind über die vollumfängliche Darstellung der Leitlinienempfehlungen dargestellt.

2 Systematische Recherche

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen und evidenzbasierten systematischen Leitlinien zur Indikation *Hypercholesterinämie* durchgeführt und nach PRISMA-S dokumentiert [A]. Die Recherchestrategie wurde vor der Ausführung anhand der PRESS-Checkliste begutachtet [B]. Es erfolgte eine Datenbankrecherche ohne Sprachrestriktion in: *The Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews)*, *PubMed*. Die Recherche nach grauer Literatur umfasste eine gezielte, iterative Handsuche auf den Internetseiten von Leitlinienorganisationen. Ergänzend wurde eine freie Internetsuche (<https://www.google.com/>) unter Verwendung des privaten Modus, nach aktuellen deutsch- und englischsprachigen Leitlinien durchgeführt.

Der Suchzeitraum der systematischen Literaturrecherche wurde auf die letzten fünf Jahre eingeschränkt und die Recherchen am 02.03.2026 abgeschlossen. Am 07.07.2026 erfolgte eine Überprüfung der iterativen Handsuche. Die detaillierte Darstellung der Recherchestrategie inkl. verwendeter Suchfilter sowie eine Auflistung durchsuchter Leitlinienorganisationen ist am Ende der Synopse aufgeführt. Mit Hilfe von EndNote wurden Dubletten identifiziert und entfernt. Die Recherchen ergaben insgesamt 2929 Referenzen.

In einem zweistufigen Screening wurden die Ergebnisse der Literaturrecherche bewertet. Im ersten Screening wurden auf Basis von Titel und Abstract nach Population, Intervention, Komparator und Publikationstyp nicht relevante Publikationen ausgeschlossen. Dabei wurde für systematische Reviews, inkl. Meta-Analysen, ein Publikationszeitraum von 2 Jahren und für Leitlinien von 5 Jahren betrachtet. Zudem wurde eine Sprachrestriktion auf deutsche und englische Referenzen vorgenommen. Alle eingeschlossenen Referenzen wurden im Volltext beschafft. Im zweiten Screening wurden die im ersten Screening eingeschlossenen Publikationen im Volltext 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 2 Referenzen eingeschlossen. Es erfolgt eine synoptische Darstellung wesentlicher Inhalte der identifizierten Referenzen.

3 Ergebnisse

3.1 Cochrane Reviews

Es wurden keine relevanten Cochrane Reviews identifiziert.

3.2 Systematische Reviews

Llewellyn A et al., 2025 [2].

Efficacy and safety of statins, ezetimibe and statins-ezetimibe therapies for children and adolescents with heterozygous familial hypercholesterolaemia: Systematic review, pairwise and network meta-analyses of randomised controlled trials

Fragestellung

Statins, ezetimibe and statins-ezetimibe combination therapy are recommended lipid-lowering therapies (LLTs) in children with heterozygous familial hypercholesterolaemia (HeFH). However, their relative effectiveness is not well understood. We aimed to compare the safety and efficacy of these therapies using direct and indirect comparisons.

Methodik

Population:

- Children and young people up to age 18 years
- Clinical diagnosis of HeFH, according to genetic testing, family history and/or serum lipid profile with symptoms consistent with HeFH

Intervention:

- Any statins
- Ezetimibe
- Statins-ezetimibe

Komparator:

- Eingeschlossen:
 - Statins or ezetimibe, alone or in combination compared to each another (including different doses of the same statin)
 - Placebo
 - Diet alone
- Ausgeschlossen:
 - Other therapies including PCSK-9 inhibitors, resins, fibrates, and non-pharmacological therapies

Endpunkte:

- Wirksamkeit:
 - Serum LDL-C (e.g. mean change from baseline, achievement of target LDL-C) serum total cholesterol, serum HDL-C and triglyceride levels
 - Carotid intima-media thickness (CIMT)
 - Endothelial function
 - Measures of growth and maturation (e.g. increase in Tanner stage)

- Sicherheit:
 - Adverse events, including myopathy, liver dysfunction, rhabdomyolysis and discontinuation due to adverse event

Recherche/Suchzeitraum:

- MEDLINE (Ovid), Embase (Ovid), CENTRAL (Cochrane Library), Cochrane Database of Systematic Reviews (Cochrane Library), Science Citation Index (Web of Science) and the International Health Technology Assessment (INAHTA) database were searched, along with searches of trial registries, sources of unpublished and ongoing studies, guideline resources and reference checking of systematic reviews and included studies (Supplementary file 1).
- Up to 2022, an update search of MEDLINE was performed in January 2024.

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane RoB 2 tool

Ergebnisse

Anmerkung: Im Folgenden werden lediglich die Ergebnisse der paarweisen Vergleiche dargestellt. Die Ergebnisse der Netzwerkanalysen werden aufgrund von fehlenden Angaben zur Überprüfung der Transitivität (anhand potenzieller Effektmodifikatoren) nicht dargestellt.

Anzahl eingeschlossener Studien:

- N=13 RCT
- N=1649 children and adolescents

Charakteristika der Population/Studien:

- 9 placebo-controlled trials of statins
- 2 head-to-head comparisons between different doses of the same statin only (pitavastatin 1–2 mg) and lovastatin (10–40 mg)
- 1 placebo-controlled trial of ezetimibe monotherapy (10 mg)
- 1 trial comparing ezetimibe (10mg)-simvastatin (10–40 mg) combination therapy against placebo and simvastatin (10–40 mg)
- All: run-in phase including a fat-restricted diet ranging between four weeks to three months.
- Sample size varied from 14 to 248,
- Median follow-up duration was 24 weeks (range six weeks to two years).

Table 1
Characteristics of included studies.

	Multi- centre	N randomised	N arms	Intervention	Doses (mg/day)	Follow-up (wks)	Age (mean)	Male (%)	Baseline LDL-C (mean, mmol/L; md/dL)
<i>Statins vs placebo</i>									
Avis 2010 [30]	Yes	177	4	Rosuvastatin	5, 10, 20	12	14.5	55	6.0; 233
Braamskamp 2015 [31]	Yes	106	4	Pitavastatin	1, 2, 4	12	10.6	45	6.0; 232
Clauss 2005 [32]	Yes	54	2	Lovastatin	20, then 40 ^a	24	15	0	5.6; 215
Couture 1998 [33]	No	63	2	Simvastatin	20	6	12.6	59	5.8; 224
de Jongh 2002 [34]	Yes	175	2	Simvastatin	10, then 20, then 40 ^b	48	14.2	57	5.4; 209
Knipscheer 1996 [36]	NR	72	4	Pravastatin	5, 10, 20	12	12	35	6.5; 251
McCrindle 2003 [38]	Yes	187	2	Atorvastatin	10, then 10 to 20 ^c	26	14.1	69	5.7; 220
Stein 1999 [39]	Yes	132	2	Lovastatin	10, then 20, then 40 ^b	48	13.2	100	6.5; 251
Wiegman 2004 [3]	No	214	2	Pravastatin	20, 40 ^d	104	13	47	6.2; 240
<i>Statins vs. statins (dose comparisons)</i>									
Harada-Shiba 2016 [35]	Yes	14	2	Pitavastatin	1 or 2	52	11.8	100	6.8; 262
Lambert 1996 [37]	Yes	69	4	Lovastatin	10 or 20 or 30 or 40	8	12.9	NR	6.2; 242
<i>Ezetimibe vs. placebo</i>									
Kusters 2015 [16]	Yes	138	2	Ezetimibe	10	12	8.3	43	5.9; 228
<i>Ezetimibe + statins vs. placebo + statins</i>									
Van der Graaf 2008 [17]	Yes	248	6	Ezetimibe- +Simvastatin	Ez: 10; Sta: 10 or 20 or 40, then 40 ^e	33	14.1	57	5.8; 225

^a 20 mg/day up to week 4.

^b 10 mg/day up to 8 weeks, then 20 mg/day up to 16 weeks.

^c 20 mg/day if LDL-C levels >3.4 mmol/L (130 mg/dL) at week 4.

^d 20 mg/day for <14 years, 40 mg/day for ≥14 years.

^e Simvastatin 10/20, or 40 mg/day + ezetimibe 10 mg/day or placebo for 6 weeks; then simvastatin 40 mg/day + ezetimibe 10 mg/day or placebo for 27 weeks.

Qualität der Studien:

Table 1 Risk of bias assessment

Study ID	D1	D2	D3	D4	D5	Overall
Avis 2010	!	+	+	+	!	!
Braamskamp 2015	!	+	+	+	!	!
Clauss 2005	+	+	+	+	!	+
Couture 1998	!	+	+	+	!	!
de Jongh 2002	!	+	+	+	!	!
Harada-Shiba 2016	!	+	+	+	!	!
Knipscheer 1996	!	+	+	+	!	!
Kusters 2015	+	+	+	+	!	+
Lambert 1996	!	!	!	+	!	!
McCrindle 2003	!	+	+	+	!	!
Stein 1999	!	+	!	+	!	!
van der Graaf 2008	!	+	+	+	!	!
Wiegman 2004	!	+	+	+	!	!

+ Low risk
! Some concerns
- High risk

D1 Randomisation process
 D2 Deviations from the intended interventions
 D3 Missing outcome data
 D4 Measurement of the outcome
 D5 Selection of the reported result

- 11 [RCT] raised some concerns, primarily due to insufficient reporting of the randomisation process
- Study reporting was insufficient to assess selective outcome reporting in all studies.

Studienergebnisse:

LDL-C [Reduction]

- **Statins** reduced LDL-C by 33.61 % more than placebo (95 % CI 27.58 to 39.63, $I^2 = 83\%$, 9 trials).

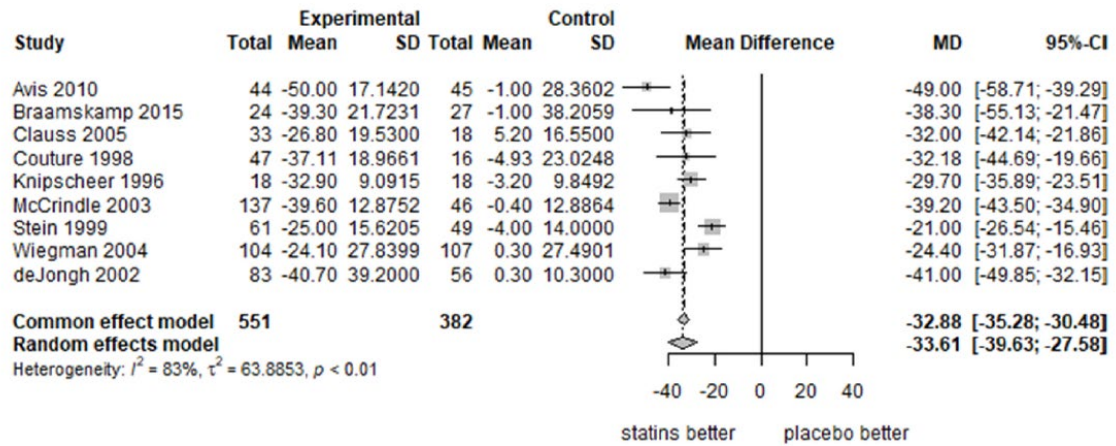
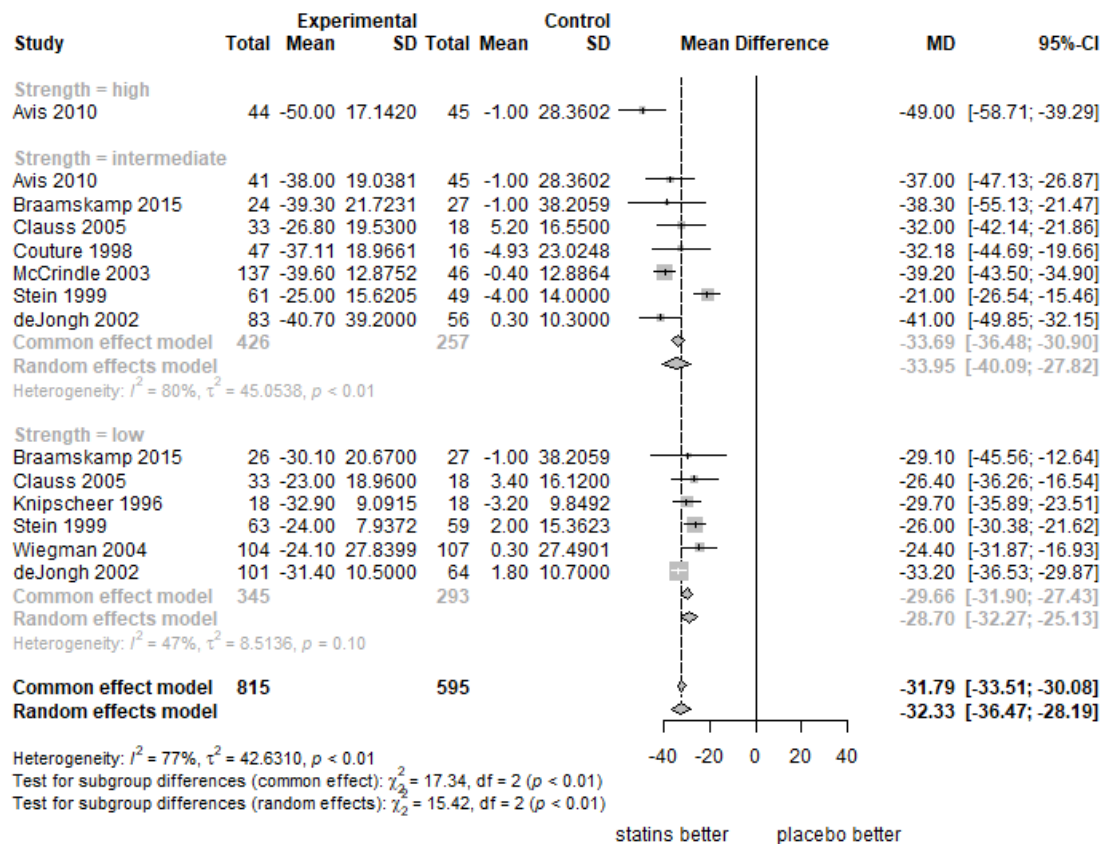


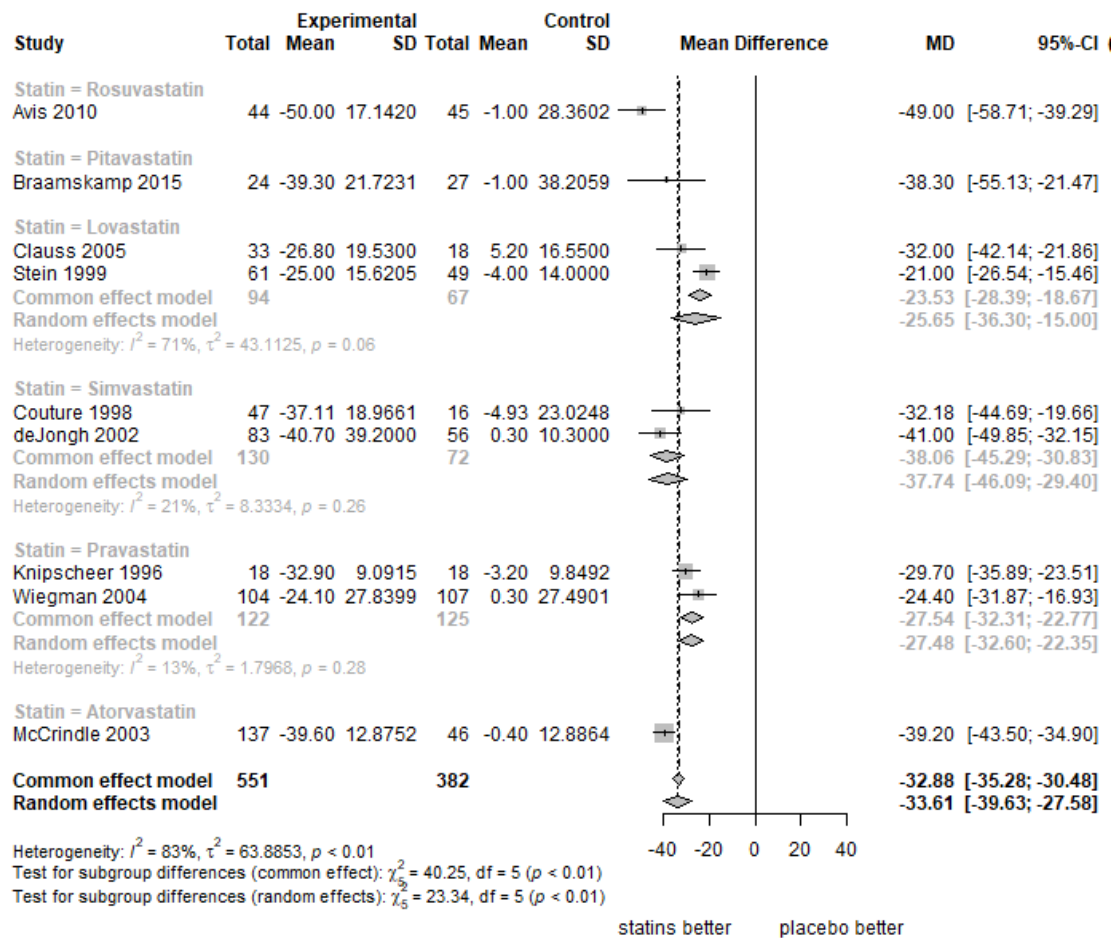
Fig. 1. Forest plot, statins vs. placebo, % change from baseline in serum LDL-C at end of follow-up.

Supplementary Figure 1 Forest plot, statins vs. placebo, % change from baseline in serum LDL-C, subgroup by dose intensity



- Subgroup analyses showed some evidence that the effectiveness of statins varies with statin dosage, with higher doses leading to greater reductions in LDL-C. This may explain some of the heterogeneity observed in Fig. 1. There was some evidence that different statins may have differing effectiveness, but the small numbers of trials, and confounding with dosage makes it difficult to draw any firm conclusions. There was no evidence that the effectiveness of statins varied with trial duration or LDL-C at baseline.

Supplementary Figure 1 Forest plot, statins vs. placebo, % change from baseline in serum LDL-C, subgroup by statin type



- **Ezetimibe** reduced LDL-C by -28.95% (95 % CI -32.10 to -25.80) and -1.63 mg/dL (95 % CI, -2.22 to -1.04 , 1 trial) against placebo
- Compared with simvastatin alone, the addition of ezetimibe reduced LDL-C by an additional -15.85% (95 % CI -19.79 to -11.91) and -0.97 mg/dL (95 % CI -1.36 to -0.58 , 1 trial)

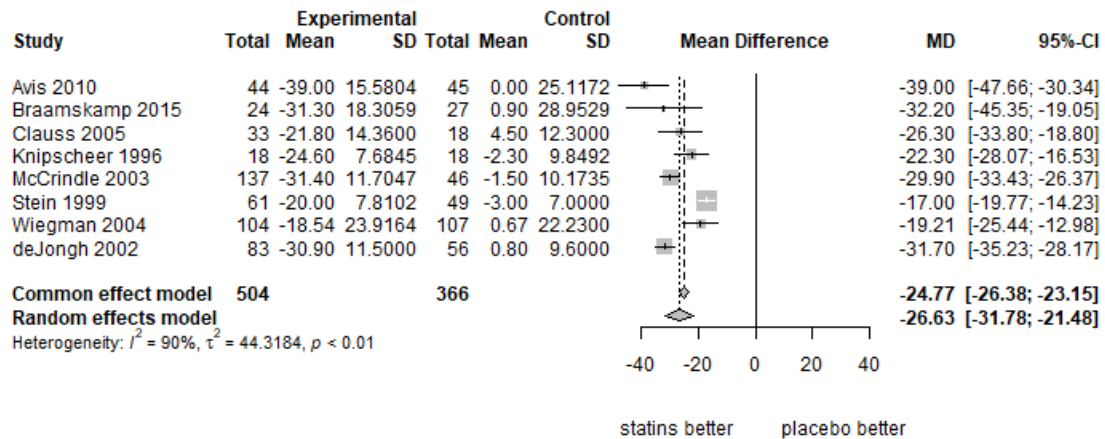
Percentages of participants achieving an LDL-C target (<3.4 mmol/L or <2.8 mmol/L)

- Reported by three trials and could not be pooled due to insufficient data
- The <3.4 mmol/L target was achieved by between 53 % and 60 % of participants on statins and by 77 % of participants with ezetimibe-statin combination.
- Between 12 % and 41 % reached the <2.8 mmol/L target on statins [30], and 63 % with the addition of ezetimibe

Total cholesterol (TC)

- Statins reduced TC 26.63 % more than placebo (95 % CI 21.48 to 31.78, I² = 90 %, 8 trials)
- Significant decreases in TC [...] were also reported in **one ezetimibe monotherapy trial** and **one statins-ezetimibe combination trial**

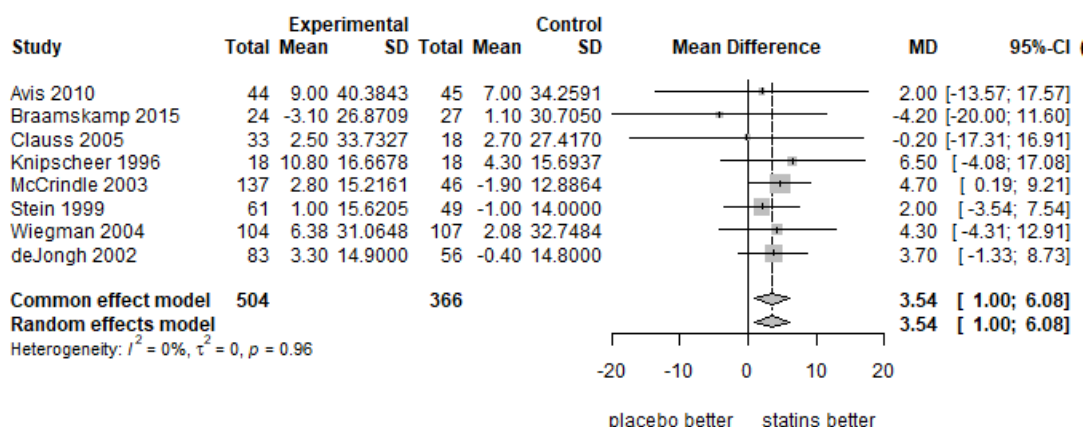
Supplementary Figure 1 Forest plot, statins vs. placebo, % serum total cholesterol change from baseline at end of follow-up



High-density lipoprotein cholesterol (HDL-C)

- Statins increased HDL-C by 3.54 % (95 % CI 1.00 to 6.08, I² = 0 %, 7 trials)

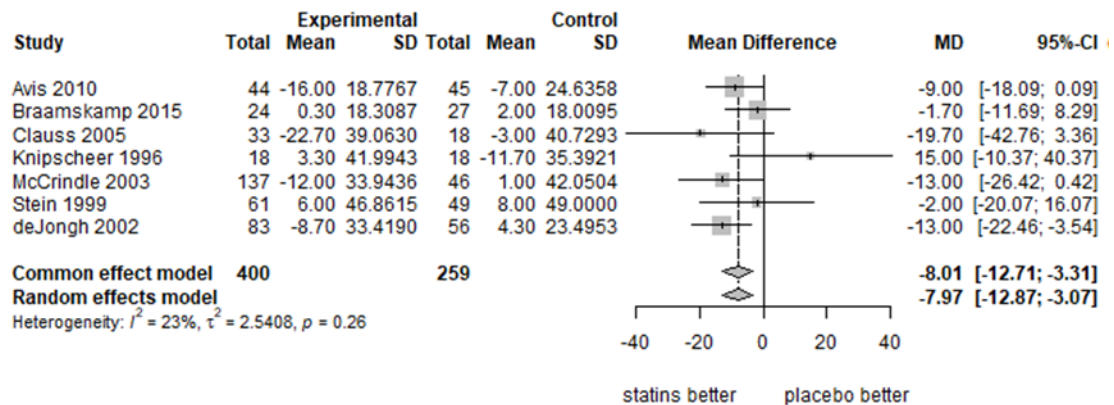
Supplementary Figure 1 Forest plot, statins vs. placebo, % serum high-density lipoprotein cholesterol change from baseline at end of follow-up



Triglycerides (TG)

- **Statins** [...] decreased triglyceride by 7.97 % (95 % CI 3.07 to 12.87, I² = 23 %, 7 trials)
- Significant decreases [...] in TG were also reported in **one ezetimibe monotherapy trial** and **one statins-ezetimibe combination trial**

Supplementary Figure 1 Forest plot, statins vs. placebo, % triglyceride change from baseline at end of follow-up



Safety and maturation outcomes

- There was no evidence of a difference in maturation (Tanner stage increase by one or more points) between statins and placebo (RR 0.91; 95 % CI 0.75 to 1.11, I² = 0 %, 3 trials).
- There was no difference in AE (all events) between statins and placebo (RR 1.00, 95 % CI 0.87 to 1.16, I² = 0 %, 5 trials), and no evidence of a difference in discontinuation rates (RR 0.91; 95 % CI 0.24 to 3.42, I² = 0 %, 5 trials)
- There were no significant concerns about the safety and tolerability of ezetimibe monotherapy and statins + ezetimibe combination therapy, although evidence for these therapies is limited.

Table 1 Safety results summary

	N studies	N participants	Results*
Maturation[#]			
Statins vs. pbo	3	576	0.91 (0.75 to 1.11, I ² =0%)
Ezetimibe vs. pbo	0	NA	NA
Sim+eze vs. sim+pbo	0	NA	NA
Adverse events (all)			
Statins vs. pbo	5	638	1.00 (0.87 to 1.16, I ² =0%)
Ezetimibe vs. pbo	0	NA	NA
Sim+eze vs. sim+pbo	1	248	RR 0.99 (0.89 to 1.10)
Serious adverse events			
Statins vs. pbo	4	372	3.12 (0.33 to 29.28, I ² =0%)
Ezetimibe vs. pbo	1	138	2/93 vs. 0/45
Sim+eze vs. sim+pbo	0	NA	NA
AE discontinuation			
Statins vs. pbo	5	637	0.91 (0.24 to 3.42, I ² =0%)
Ezetimibe vs. pbo	1	138	3 vs. 0 events.
Sim+eze vs. sim+pbo	0	NA	NA
Myopathy⁺			
Statins vs. pbo	4	450	3/243 vs. 1/207
Ezetimibe vs. pbo	1	138	0/93 vs. 0/45
Sim+eze vs. sim+pbo	1	248	2/126 vs. 0/122
Liver dysfunction[^]			
Statins vs. pbo	8	940	4/560 vs. 2/380
Ezetimibe vs. pbo	1	138	1/93 vs. 0/45
Sim+eze vs. sim+pbo	1	248	6/126 vs. 3/122
Rhabdomyolysis			
Statins vs. pbo	1	44	0 events
Ezetimibe vs. pbo	1	138	0 events
Sim+eze vs. sim+pbo	0	NA	NA
Myalgia			
Statins vs. pbo	3	275	1.99 (0.62 to 6.43, I ² =0%)
Ezetimibe vs. pbo	1	138	0 events
Sim+eze vs. sim+pbo	1	248	7 vs 1 events

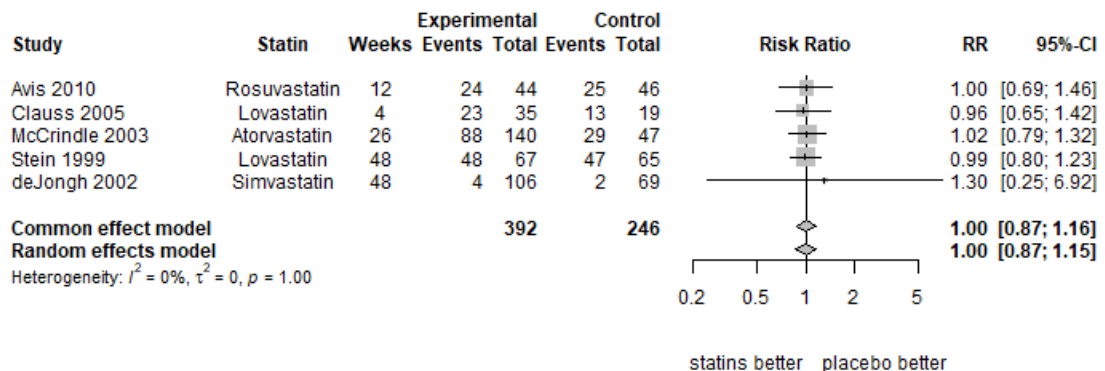
* Results are reported either as relative risks (95% CI), or as n of events were data were too sparse for meta-analysis. Pooled estimates are from fixed-effect meta-analyses. Values below 1 favour statins, values above 1 favour placebo.

[#] Presented as the relative risk of progressing by a Tanner stage of 1 or more within the follow-up period.

⁺ Defined as creatine kinase (CK) elevation >x10 the upper limit of normal (ULN) or as reported in the paper.

[^] Clinically significant increase in liver transaminase values, defined as over three-fold increase in alanine transferase or aspartate aminotransferase.

Supplementary Figure 1 Forest plot, statins vs. placebo, any adverse event by end of follow-up



Anmerkung/Fazit der Autoren

Statins, ezetimibe and statins-ezetimibe combination therapy all lead to clinically significant reductions in LDL-C and TC, reductions in TG, and increases in HDL-C. All LLTs were generally well-tolerated and there was no evidence that LLTs had an adverse impact on maturation or safety, although trial duration was limited. The effectiveness and safety evidence for ezetimibe is limited by the number of trials evaluating this therapy.

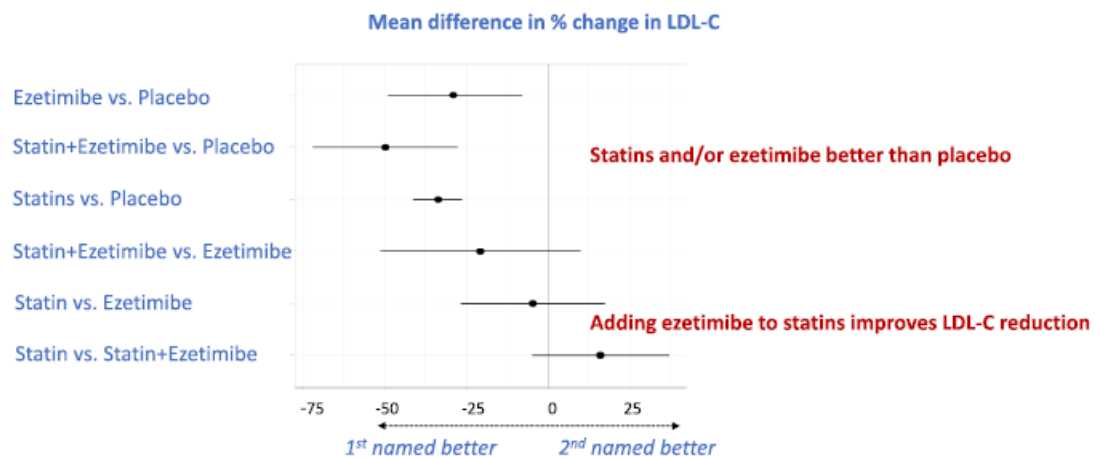


Fig. 4. Graphical abstract.

Kommentare zum Review

Sehr hohe Heterogenität bei den Endpunkten LDL-C und Gesamtcholesterin. Keine Analysen unter Ausschluss einzelner Studien.

Ho VQ et al., 2025 [1].

PCSK9 targeting therapies for familial hypercholesterolaemia: a meta-analysis of efficacy on lipid biomarkers and safety in adults and children across 23 RCTs

Fragestellung

To assess the efficacy and safety of PCSK9-targeting therapy on lipid biomarkers and adverse events in patients with FH, compared with placebo on the background of standard lipid-lowering therapy.

MethodikPopulation:

- Heterozygous familial hypercholesterolaemia (HeFH) or homozygous familial hypercholesterolaemia (HoFH)
- Adults or paediatric populations

Intervention:

- PCSK9 inhibitors (PCSK9i)
- PCSK9-targeting small interfering RNA (siRNA)

Komparator:

- Eingeschlossen:
 - Placebo on background of standard lipid-lowering therapies
- Ausgeschlossen:
 - Head-to-head comparisons of PCSK9-targeting therapies

Endpunkte:

- Wirksamkeit:
 - LDL-C
 - TGL
 - ApoB
 - Lp(a) percentage changes from baseline
- Sicherheit:
 - serious adverse events (defined as fatal, life-threatening, required admission to hospital or prolonged stay in hospital, persistent or significant disability or incapacity, congenital anomaly or birth defect, and growth negative impact in paediatric population) related to the drug
 - adverse events with treatment discontinuation (injection-site reactions)

Recherche/Suchzeitraum:

- PubMed, Embase and Cochrane
- From inception to January 2025

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane RoB-2 tool

Ergebnisse

Anmerkung: Im Folgenden werden lediglich die Ergebnisse der Studien mit pädiatrischen Populationen (< 18 Jahre) mit HeFH dargestellt.

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 2 RCT mit N=310 Patientinnen und Patienten < 18 Jahre

Charakteristika der Population/Studien:

Table 1 Baseline characteristics of included studies

RCT name													
Type of intervention	Patient, n	FH subtype	Age, years	Male, %	White, %	HTN, %	DM, %	LDL, mg/dL	TG, mg/dL	Lp(a), mgdL* nmol/l†	ApoB, mg/dL	HIS use, %	EZ use, %
Santos 2024 ²² Alirocumab (40 mg Q2W; 75 mg Q2W; 150 mg Q4W; 300 mg Q4W)	153	HeFH	12.90	43.14	81.7	NA	NA	174.23	79.18	22.65*	117.41	15.03	13.72
HAUSER-RCT ²¹ Evolocumab (420 mg Q4W)	157	HeFH	13.7	43.7	85.0	3.35	0.66	184.32	86.26	44.9†	NA	16.6	13.4

Values are mean or %.

*Measured in mg/dL

†Measured in nmol/L

ApoB, apolipoprotein B; DM, diabetes mellitus; EZ, Ezetimibe; FH, familial hypercholesterolaemia; HeFH, heterozygous familial hypercholesterolaemia; HIS, high-intensity statin; HoFH, homozygous familial hypercholesterolaemia; HTN, hypertension; LDL-C, low-density lipoprotein-cholesterol; Lp(a), lipoprotein(a); NA, not applicable; Q2W, administered every 2 weeks; Q4W, administered every 4 weeks; RCT, randomised controlled trial; TG, triglycerides.

Qualität der Studien:

Table S1. Risk of bias summary for randomized studies (RoB-2)

Study	Bias from randomization process	Bias due to deviations from intended interventions	Bias due to missing outcome data	Bias in measurement of the outcomes	Bias in selection of the reported result	Overall risk of bias
Santos 2024	Low	Low	Low	Low	Low	Low
HAUSER-RCT	Low	Low	Low	Low	Low	Low

Studienergebnisse:

Efficacy

- Paediatric populations displayed a substantial reduction of LDL-C levels (MD=−38.15%; 95% CI −43.57% to −32.73%; $p<0.00001$; $I^2=0\%$, figure 2) as well as reduction in levels of ApoB (MD=−33.66%; 95% CI −38.16 to −29.15%; $p<0.00001$; $I^2=0\%$, figure 3) and Lp (a) (MD=−17.1%; 95% CI −26.43% to −7.78%; $p=0.0003$; $I^2=0\%$, figure 4).

LDL-C: Percent change from baseline (%)

Study or Subgroup	MD	SE	PCSK9 targeting therapies Total	Placebo Total	Weight	Mean difference IV, Random, 95% CI	Mean difference IV, Random, 95% CI
1.1.6 Pediatric patients							
HAUSER-RCT (Evolocumab Q4W)	-38.35	3.698954			104	53	4.3% -38.35 [-45.60, -31.10]
Santos 2024 (Alirocumab Q2W)	-43.3	6.345739			49	25	3.4% -43.30 [-55.74, -30.86]
Santos 2024 (Alirocumab Q4W)	-33.8	5.524156			52	27	3.7% -33.80 [-44.63, -22.97]
Subtotal (Wald)			205	105	11.3%	-38.15 [-43.57, -32.73]	
Test for overall effect: $Z = 13.79$ ($P < 0.00001$)							
Heterogeneity: Tau^2 (DL_{L}) = 0.00; $\text{Chi}^2 = 1.28$, $df = 2$ ($P = 0.53$); $I^2 = 0\%$							

Figure 2 LDL-C was statistically significantly reduced with PCSK9 targeting therapies when compared with control group (placebo on the background of standard lipid-lowering therapy) ($p<0.00001$). FH, familial hypercholesterolaemia; HoFH, homozygous FH; LDL-C, low-density lipoprotein cholesterol; MD, mean difference; RCT, randomised controlled trial.

Apolipoprotein B: Percent change from baseline (%)

Study or Subgroup	MD	SE	PCSK9 targeting therapies Total	Placebo Total	Weight	Mean difference IV, Random, 95% CI	Mean difference IV, Random, 95% CI
1.3.5 Pediatric patients							
HAUSER-RCT (Evolocumab Q4W)	-32.5	3.268564			104	53	4.5% -32.50 [-38.91, -26.09]
Santos 2024 (Alirocumab Q2W)	-37.8	4.263935			49	25	4.3% -37.80 [-46.16, -29.44]
Santos 2024 (Alirocumab Q4W)	-30.7	4.97174			52	27	4.2% -30.70 [-40.44, -20.96]
Subtotal (Wald)			205	105	13.0%	-33.66 [-38.16, -29.15]	
Test for overall effect: $Z = 14.63$ ($P < 0.00001$)							
Heterogeneity: Tau^2 (DL_{L}) = 0.00; $\text{Chi}^2 = 1.42$, $df = 2$ ($P = 0.49$); $I^2 = 0\%$							

Figure 3 Apolipoprotein B was statistically significantly reduced with PCSK9 targeting therapies when compared with control group (placebo on the background of standard lipid-lowering therapy) ($p<0.00001$). FH, familial hypercholesterolaemia; HoFH, homozygous FH; MD, mean difference; RCT, randomised controlled trial.

Lipoprotein(a): Percent change from baseline (%)

Study or Subgroup	MD	SE	PCSK9 targeting therapies Total	Placebo Total	Weight	Mean difference IV, Random, 95% CI	Mean difference IV, Random, 95% CI
1.2.5 Pediatric patients							
HAUSER-RCT (Evolocumab Q4W)	-9.1	11.327631			104	53	1.9% -9.10 [-31.30, 13.10]
Santos 2024 (Alirocumab Q2W)	-15.2	6.621641			49	25	4.3% -15.20 [-28.18, -2.22]
Santos 2024 (Alirocumab Q4W)	-24.9	8.587552			52	27	2.9% -24.90 [-41.73, -8.07]
Subtotal (Wald)			205	105	9.1%	-17.10 [-26.43, -7.78]	
Test for overall effect: $Z = 3.59$ ($P = 0.0003$)							
Heterogeneity: Tau^2 (DL_{L}) = 0.00; $\text{Chi}^2 = 1.41$, $df = 2$ ($P = 0.50$); $I^2 = 0\%$							

Figure 4 Lipoprotein (a) was statistically significantly reduced with PCSK9 targeting therapies when compared with control group (placebo on the background of standard lipid-lowering therapy). FH, familial hypercholesterolaemia; HoFH, homozygous FH; MD, mean difference; RCT, randomised controlled trial.

Safety

Injection site adverse effects

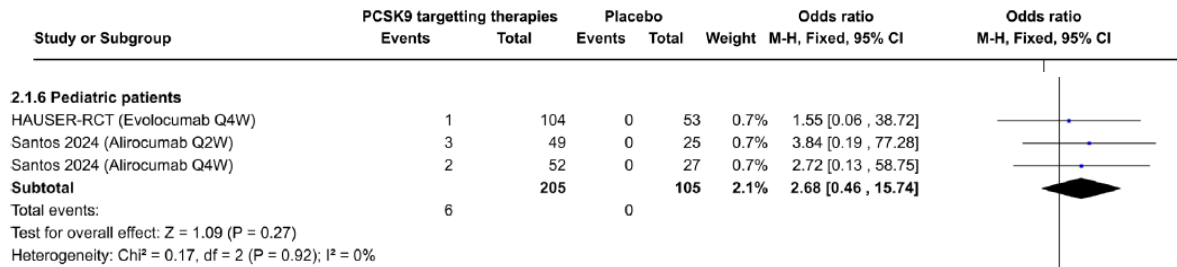


Figure 5 Injection site adverse effects caused by subcutaneous injections periodically were statistically increased in the PCSK-9 targeting therapies group when compared with the control group. FH, familial hypercholesterolaemia; HoFH, homozygous FH; M-H, Mantel-Haenszel; RCT, randomised controlled trial.

Serious Adverse Events

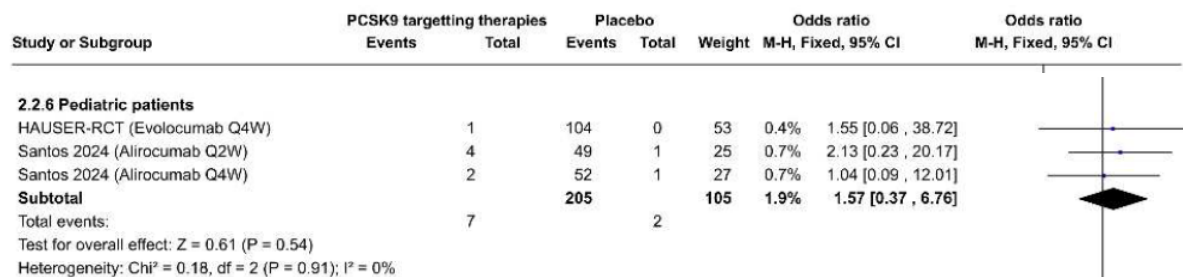


Figure S6. Serious adverse events were not significantly increased by PCSK-9 targeting therapies when compared to placebo

Adverse effects leading to treatment discontinuation

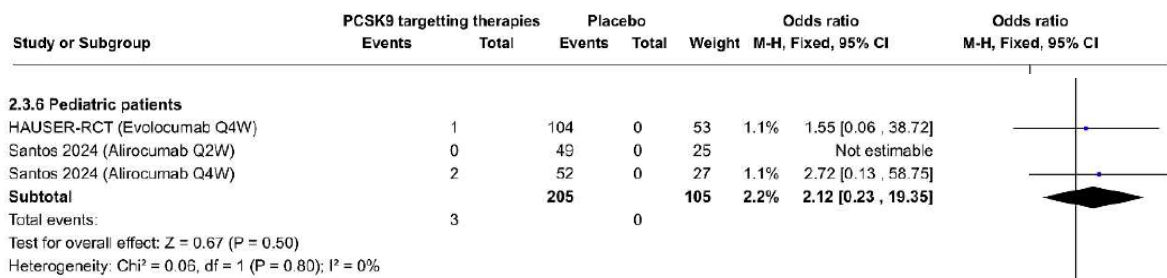


Figure S7. Adverse effects leading to treatment discontinuation were not statistically increased in the control group

- In the paediatric populations, the analysis of height impact between PCSK9-targeting therapies and the control group showed no significant difference (MD=0.03 cm; 95% CI -0.41 to 0.47; $p=0.89$; $I^2=0\%$)

Height change from baseline in pediatric population (cm)

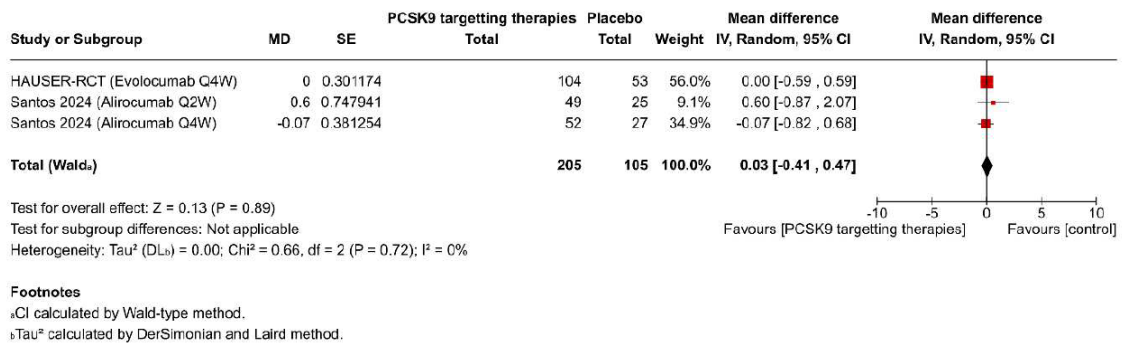


Figure S8. Height was not significantly changed with PCSK-9 targeting therapies in children ($p=0.89$).

Anmerkung/Fazit der Autoren

PCSK9i [...] are highly effective in lowering LDL-C levels in FH patients, demonstrating sustained efficacy across various subgroups, including the paediatric population. [...] Furthermore, these therapies have a favourable safety profile, with minimal significant adverse events reported, making them a well-tolerated and promising treatment option for patients with persistently high LDL-C levels despite standard lipid-lowering therapies. Long-term follow-up, especially with siRNA therapy, is necessary for a better understanding of this new and revolutionary drug class in the HF population.

3.3 Leitlinien

Deutsche Leitlinien der AWMF

Die S3-Leitlinie Diagnostik und Therapie von Hyperlipidämien bei Kindern und Jugendlichen befindet sich derzeit in Überarbeitung.

4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie

Cochrane Library - Cochrane Database of Systematic Reviews (Issue 02 of 12, February 2026) am 26.02.2026

#	Suchschritt
1	[mh ^dyslipidemias] OR [mh ^hyperlipidemias] OR [mh ^hyperlipoproteinemias] OR [mh ^"lipid Metabolism, Inborn Errors"]
2	[mh hypercholesterolemia]
3	[mh "Hyperlipidemia, Familial Combined"]
4	[mh "hyperlipoproteinemia type II"]
5	[mh "hyperlipoproteinemia type III"]
6	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5
7	(hyperlipid* OR hyperlip* OR dyslipid* OR dyslipoprotein*):ti
8	(hypercholester* OR hyperlipoprotein*):ti
9	(hyperbetalipoprotein* OR hyper-beta-lipoprotein* OR dysbetalipoprotein* OR "broad beta disease"):ti
10	(((((lipid*) OR cholesterol) OR lipoprotein*) OR ldl) OR apolipoprotein*):ti
11	#7 OR #8 OR #9 OR #10
12	#6 OR #11
13	#12 with Cochrane Library publication date from Feb 2021 to present
14	#13 with Cochrane Library publication date from Feb 2024 to present
15	#13 NOT #14

Leitlinien und systematische Reviews in PubMed am 26.02.2026

verwendete Suchfilter für Leitlinien:

Konsentierter Standardfilter für Leitlinien (LL), Team Informationsmanagement der Abteilung Fachberatung Medizin, Gemeinsamer Bundesausschuss, letzte Aktualisierung am 02.02.2026

verwendeter Suchfilter für systematische Reviews:

Konsentierter Standardfilter für Systematische Reviews (SR), Team Informationsmanagement der Abteilung Fachberatung Medizin, Gemeinsamer Bundesausschuss, letzte Aktualisierung am 01.01.2026.

#	Suchschritt
	Leitlinien
1	dyslipidemias[majr:noexp] OR hyperlipidemias[majr:noexp] OR hyperlipoproteinemias[majr:noexp] OR lipid Metabolism, Inborn Errors [majr:noexp]
2	hypercholesterolemia[majr]
3	Hyperlipidemia, Familial Combined[majr]
4	hyperlipoproteinemia type II[majr]
5	hyperlipoproteinemia type III[majr]
6	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5

#	Suchschritt
7	(((((hyperlipidemi*[ti]) OR hyperlipidaemi*[ti]) OR hyperlipemi*[ti]) OR hyperlipaemi*[ti]) OR dyslipidemi*[ti]) OR dyslipidaemi*[ti]) OR dyslipoproteinemi*[ti]) OR dyslipoproteinaemi*[ti])
8	(((((hypercholesterolemi*[ti]) OR hypercholesterolaemi*[ti]) OR hypercholesteremi*[ti]) OR hypercholesteraemi*[ti]) OR hyperlipoproteinemi*[ti]) OR hyperlipoproteinaemi*[ti])
9	(hyperbetalipoproteinemia*[ti] OR hyperbetalipoproteinaemia*[ti] OR hyper-beta-lipoproteinemia*[ti] OR hyper-beta-lipoproteinaemia*[ti] OR dysbetalipoprotein*[ti] OR "broad beta disease"[ti])
10	(((((lipid*[ti]) OR cholesterol[ti]) OR lipoprotein*[ti]) OR ldl[ti]) OR apolipoprotein*[ti])
11	#7 OR #8 OR #9 OR #10
12	#6 OR #11
13	(#12) AND (Guideline[pt] OR Practice Guideline[pt] OR Consensus Statement [pt] OR Consensus Development Conference, NIH[pt] OR guideline*[ti] OR recommendation*[ti])
14	(#13) AND ("2021/02/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])
15	(#14) NOT ("retracted publication"[pt] OR "retraction notice"[pt] OR "preprint"[pt])
	systematische Reviews
16	(#12) AND ("systematic review"[pt] OR "meta-analysis"[pt] OR "network meta-analysis"[pt] OR (systematic*[tiab] AND (review*[tiab] OR overview*[tiab])) OR metareview*[tiab] OR umbrella review*[tiab] OR "overview of reviews"[tiab] OR meta-analy*[tiab] OR metaanaly*[tiab] OR metanaly*[tiab] OR meta-synthes*[tiab] OR metasynthes*[tiab] OR meta-study[tiab] OR metastudy[tiab] OR integrative review[tiab] OR integrative literature review[tiab] OR evidence review[tiab] OR (("evidence-based medicine"[mh] OR evidence synthes*[tiab]) AND "review"[pt]) OR (((("evidence based"[tiab:~3]) OR evidence base[tiab]) AND (review*[tiab] OR overview*[tiab])) OR (review[ti] AND (comprehensive[ti] OR studies[ti] OR trials[ti])) OR ((critical appraisal*[tiab] OR critically appraise*[tiab] OR study selection[tiab] OR ((predetermined[tiab] OR inclusion[tiab] OR selection[tiab] OR eligibility[tiab]) AND criteri*[tiab]) OR exclusion criteri*[tiab] OR screening criteri*[tiab] OR systematic*[tiab] OR data extraction*[tiab] OR data synthes*[tiab] OR prisma*[tiab] OR moose[tiab] OR entreq[tiab] OR mecir[tiab] OR stard[tiab] OR strobe[tiab] OR "risk of bias"[tiab]) AND (survey*[tiab] OR overview*[tiab] OR review*[tiab] OR search*[tiab] OR analysis[ti] OR apprais*[tiab] OR research*[tiab] OR synthes*[tiab]) AND (literature[tiab] OR articles[tiab] OR publications[tiab] OR bibliographies[tiab] OR published[tiab] OR citations[tiab] OR database*[tiab] OR references[tiab] OR reference-list*[tiab] OR papers[tiab] OR trials[tiab] OR studies[tiab] OR medline[tiab] OR embase[tiab] OR cochrane[tiab] OR pubmed[tiab] OR "web of science" [tiab] OR cinahl[tiab] OR cinhal[tiab] OR scisearch[tiab] OR ovid[tiab] OR ebsco[tiab] OR scopus[tiab] OR epistemonikos[tiab] OR prospero[tiab] OR proquest[tiab] OR lilacs[tiab] OR biosis[tiab])) OR "technical report"[pt] OR HTA[tiab] OR technology assessment*[tiab] OR technology report*[tiab])

#	Suchschritt
17	(#16) AND ("2021/02/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])
18	(#17) NOT "The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]
19	(#18) NOT ("retracted publication"[pt] OR "retraction notice"[pt] OR "preprint"[pt])
	systematische Reviews ohne Leitlinien
20	(#19) NOT (#15)
21	(#20) AND ("2024/02/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])
22	#20 NOT #21

Iterative Handsuche nach grauer Literatur, abgeschlossen am 02.03.2026, überprüft am 07.07.2026

- Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE)
- Scottish Intercollegiate Guideline Network (SIGN)
- World Health Organization (WHO)
- ECRI Guidelines Trust (ECRI) (derzeit nicht durchsuchbar)
- Dynamed / EBSCO
- Guidelines International Network (GIN)
- Trip Medical Database

Referenzen

1. **Ho VQT, Tran NB, Nguyen N, Arrighini GS, Downes D, Dandamudi M, et al.** PCSK9 targeting therapies for familial hypercholesterolaemia: a meta-analysis of efficacy on lipid biomarkers and safety in adults and children across 23 RCTs. *Open Heart* 2025;12(2):e003490. <https://dx.doi.org/10.1136/openhrt-2025-003490>.
 2. **Llewellyn A, Simmonds M, Marshall D, Harden M, Woods B, Humphries SE, et al.** Efficacy and safety of statins, ezetimibe and statins-ezetimibe therapies for children and adolescents with heterozygous familial hypercholesterolaemia: systematic review, pairwise and network meta-analyses of randomised controlled trials. *Atherosclerosis* 2025;401:118598. <https://dx.doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2024.118598>.
-
- [A] **Rethlefsen ML, Kirtley S, Waffenschmidt S, Ayala AP, Moher D, Page MJ, et al.** PRISMA-S: an extension to the PRISMA Statement for Reporting Literature Searches in Systematic Reviews. *Syst Rev* 2021;10(1):39. <https://doi.org/10.1186/s13643-020-01542-z>
- [B] **McGowan J, Sampson M, Salzwedel DM, Cogo E, Foerster V, Lefebvre C.** PRESS Peer Review of Electronic Search Strategies: 2015 Guideline Statement. *J Clin Epidemiol* 2016;75:40-46. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2016.01.021>

Beteiligung von Fachgesellschaften und der AkdÄ zu Fragen der Vergleichstherapie nach §35a Abs. 7 SGB V i.V.m. VerfO 5. Kapitel § 7 Abs. 6

Verfahrens-Nr.: 2026-B-169-z

Verfasser	
Name der Institution	DGf Kardiologie – Herz- und Kreislaufforschung e.V. (DGK) Deutsche Diabetes Gesellschaft e.V. (DDG) DGf Endokrinologie e.V. (DGE)
Datum der Erstellung	19. August 2026

Indikation
[...] wird bei pädiatrischen Patienten ab 12 Jahren mit heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie (HeFH) 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 Statin-Intoleranz oder für welche ein Statin kontraindiziert ist.
Fragen zur Vergleichstherapie
Was ist der Behandlungsstandard in o.g. Indikation unter Berücksichtigung der vorliegenden Evidenz? Wie sieht die Versorgungspraxis in Deutschland aus? (Bitte begründen Sie Ihre Ausführungen; geben Sie ggf. zitierte Quellen in einer Referenzliste an.)
Gibt es Kriterien für unterschiedliche Behandlungsentscheidungen in der o.g. Indikation, die regelhaft berücksichtigt werden? Wenn ja, welche sind dies und was sind in dem Fall die Therapieoptionen? (Bitte begründen Sie Ihre Ausführungen; geben Sie ggf. zitierte Quellen in einer Referenzliste an.)
Die Deutsche Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislaufforschung e.V. unterstützt die Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin (DGKJ e.V.) und möchte darüber hinaus noch zusätzliche folgende Aspekte aufführen. <u>DGKJ:</u> 1. Medikamentöse Therapie bei Kindern und Jugendlichen mit heterozygoter Familiärer Hypercholesterinämie (HeFH) Die S-3 Leitlinie „Diagnostik und Therapie von Hyperlipidämie bei Kindern und Jugendlichen“ empfiehlt für Kinder mit einer HeFH nach Ausschöpfung der Maßnahmen für einen gesunden Lebensstil, im Alter von 6-10 Jahren mit einer medikamentösen Lipidsenkung zu beginnen (Empfehlung 5.1.1.1, Empfehlungsgrad B, starker Konsens mit 100% Zustimmung der Leitliniengruppe). Diese Empfehlung beruht auf Evidenz aus randomisiert kontrollierten Studien (RCTs) mit hoher Vertrauenswürdigkeit zur Wirksamkeit der Therapie hinsichtlich der Senkung des Risikofaktors LDL-Cholesterin (LDL-C) und zur Sicherheit, sowie auf Langzeitdaten aus einer Beobachtungsstudie, welche einen Nutzen für die Risikosenkung kardiovaskulärer Erkrankungen nahelegt, und auf der Zulassung geeigneter Medikamente für den Einsatz in dieser Altersgruppe. <u>Ergänzung der DGK:</u>

Diese Empfehlung wird durch das 2026 veröffentlichte Consensus Statement der European Atherosclerosis Society zusätzlich gestützt. Darin wird empfohlen, Kinder mit FH bereits im ersten Lebensjahrzehnt zu identifizieren und – sofern eine medikamentöse Therapie indiziert ist – spätestens bis zum Alter von 10 Jahren, bei erhöhtem Risiko bereits ab dem 6. Lebensjahr, zu behandeln, um die kumulative LDL-Cholesterin-Exposition frühzeitig zu reduzieren und die Lebenserwartung zu normalisieren. (Wiegman A. et al. Familial hypercholesterolaemia in children and adolescents: a European Atherosclerosis Society consensus statement. Eur Heart J. 2026;47:3324–3346. doi:10.1093/eurheartj/ehag382.

(...)

DGKI:

6. Derzeitige Versorgungspraxis in Deutschland

Es liegen uns keine Daten vor, ob und in welchem Ausmaß derzeit Kinder und Jugendliche mit HeFH in Deutschland, die bereits Statine in der maximal tolerierbaren Dosis erhalten haben und damit die LDL-C-Ziele nicht erreicht haben, entsprechend der aktuellen Empfehlungen mit einer der o.g. Kombinationstherapien behandelt werden.

Auch sind uns keine Daten bekannt, ob und in welchem Ausmaß derzeit Kinder und Jugendliche mit HeFH in Deutschland, die eine Statin-Intoleranz haben oder für die ein Statin kontraindiziert ist, die in der S-3 Leitlinie als Alternative empfohlene Monotherapie mit Ezitimib oder aber die in der S-3 Leitlinie dargestellten weiteren alternativen medikamentösen Therapien bekommen.

Allerdings ist zu erwarten, dass nach der bevorstehenden Veröffentlichung und weiteren Verbreitung der Leitlinienempfehlungen eine schrittweise zunehmende Übernahme in die Versorgungspraxis erfolgt.

Ergänzung der DGK:

Zusätzlich liefert die VRONI-Studie den Nachweis, dass ein populationsorientiertes biochemisches und genetisches Screening im kinderärztlichen Versorgungsalltag in Deutschland praktikabel und effektiv umgesetzt werden kann. Die Studie identifizierte eine Prävalenz von etwa 1:163 Kindern mit einer FH-verursachenden Variante und unterstützt damit die Einführung strukturierter pädiatrischer Screeningprogramme auf nationaler Ebene. (Schmieder RS, Schlieben LD, Amosov A, et al. Genetic screening of children for familial hypercholesterolaemia: the VRONI study. European Heart Journal. 2026; ehag403. doi: 10.1093/eurheartj/ehag403. Published 16 June 2026.)

Referenzliste:

Becker, M., D. Staab and K. Von Bergman (1992). "Long-term treatment of severe familial hypercholesterolemia in children: effect of sitosterol and bezafibrate." *Pediatrics* **89**(1): 138-142.

Kohler, J., D. Teupser, A. Elsasser and O. Weingartner (2017). "Plant sterol enriched functional food and atherosclerosis." *Br J Pharmacol* **174**(11): 1281-1289.

Llewellyn, A., M. Simmonds, D. Marshall, M. Harden, B. Woods, S. E. Humphries, U. Ramaswami, L. Priestley-Barnham, M. Fisher, L. J. Tata and N. Qureshi (2024). "Efficacy and safety of statins, ezetimibe and statins-ezetimibe therapies for children and adolescents with heterozygous familial hypercholesterolaemia: Systematic review, pairwise and network meta-analyses of randomised controlled trials." *Atherosclerosis* **401**: 118598.

Luirink, I. K., A. Wiegman, D. M. Kusters, M. H. Hof, J. W. Groothoff, E. de Groot, J. J. P. Kastelein and B. A. Hutten (2019). "20-Year Follow-up of Statins in Children with Familial Hypercholesterolemia." *New England Journal of Medicine* **381**(16): 1547-1556.

Raal, F. J., R. A. Hegele, A. Ruzza, J. A. G. Lopez, A. K. Bhatia, J. Wu, H. Wang, D. Gaudet, A. Wiegman, J. Wang and R. D. Santos (2024). "Evolocumab Treatment in Pediatric Patients With

Homozygous Familial Hypercholesterolemia: Pooled Data From Three Open-Label Studies." *Arterioscler Thromb Vasc Biol* **44**(5): 1156-1164.

Santos, R. D., A. Ruzza, G. K. Hovingh, A. Wiegman, F. Mach, C. E. Kurtz, A. Hamer, I. Bridges, A. Bartuli, J. Bergeron, T. Szamosi, S. Santra, C. Stefanutti, O. S. Descamps, S. Greber-Platzer, I. Luirink, J. J. P. Kastelein and D. Gaudet (2020). "Evolocumab in Pediatric Heterozygous Familial Hypercholesterolemia." *N Engl J Med* **383**(14): 1317-1327.

Santos, R. D., A. Wiegman, S. Caprio, B. Cariou, M. Aversa, Y. Poulouin, M. Scemama, G. Manvelian, G. Garon and S. Daniels (2024). "Alirocumab in Pediatric Patients With Heterozygous Familial Hypercholesterolemia A Randomized Clinical Trial." *JAMA pediatrics*.

S3-Leitlinie zur Diagnostik und Therapie von Hyperlipidämie bei Kindern und Jugendlichen (2026). AWMF-Register Nr. 27-068

Sunil, B., C. Foster, D. P. Wilson and A. P. Ashraf (2021). "Novel therapeutic targets and agents for pediatric dyslipidemia." *Ther Adv Endocrinol Metab* **12**: 20420188211058323.

Tribble, D. L., M. Farnier, G. Macdonell, I. Perevozskaya, M. J. Davies, B. Gumbiner and T. A. Musliner (2008). "Effects of fenofibrate and ezetimibe, both as monotherapy and in coadministration, on cholesterol mass within lipoprotein subfractions and low-density lipoprotein peak particle size in patients with mixed hyperlipidemia." *Metabolism* **57**(6): 796-801.

van der Graaf, A., C. Cuffie-Jackson, M. N. Vissers, M. D. Trip, C. Gagné, G. Shi, E. Veltri, H. J. Avis and J. J. Kastelein (2008). "Efficacy and safety of coadministration of ezetimibe and simvastatin in adolescents with heterozygous familial hypercholesterolemia." *J Am Coll Cardiol* **52**(17): 1421-1429.

Xiao, G., S. Gao, Y. Xie, Z. Wang and M. Shu (2024). "Efficacy and Safety of Evolocumab and Alirocumab as PCSK9 Inhibitors in Pediatric Patients with Familial Hypercholesterolemia: A Systematic Review and Meta-Analysis." *Medicina (Kaunas, Lithuania)* **60**(10).

Wiegman A. et al. Familial hypercholesterolaemia in children and adolescents: a European Atherosclerosis Society consensus statement. *Eur Heart J*. 2026;47:3324–3346. doi:10.1093/eurheartj/ehag382.

Beteiligung von Fachgesellschaften und der AkdÄ zu Fragen der Vergleichstherapie nach §35a Abs. 7 SGB V i.V.m. VerfO 5. Kapitel § 7 Abs. 6

Verfahrens-Nr.: 2026-B-169-z

Verfasser	
Name der Institution	DGf Kinder- und Jugendmedizin (DGKJ) zus. mit der Gf Angeborene Stoffwechselstörungen (GfAS) Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin (DEGAM)
Datum der Erstellung	20. August 2026

Indikation
[...] wird bei pädiatrischen Patienten ab 12 Jahren mit heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie (HeFH) 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 Statin-Intoleranz oder für welche ein Statin kontraindiziert ist.
Fragen zur Vergleichstherapie
Was ist der Behandlungsstandard in o.g. Indikation unter Berücksichtigung der vorliegenden Evidenz? Wie sieht die Versorgungspraxis in Deutschland aus? (Bitte begründen Sie Ihre Ausführungen; geben Sie ggf. zitierte Quellen in einer Referenzliste an.)
Gibt es Kriterien für unterschiedliche Behandlungsentscheidungen in der o.g. Indikation, die regelhaft berücksichtigt werden? Wenn ja, welche sind dies und was sind in dem Fall die Therapieoptionen? (Bitte begründen Sie Ihre Ausführungen; geben Sie ggf. zitierte Quellen in einer Referenzliste an.)
Zur o.g. Fragestellung hat die federführend von der Deutschen Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin (DGKJ e.V.) entwickelte, evidenzbasierte S-3 Leitlinie „Diagnostik und Therapie von Hyperlipidämie bei Kindern und Jugendlichen“ (AWMF-Register Nr. 27-068) Stellung genommen. Die durch den Innovationsfonds des GBA geförderte Leitlinie wurde durch ein Expertengremium mit Mandatstragenden aus 20 Fachgesellschaften, eine systematische Literaturrecherche und Evidenzbewertung, sowie eine strukturierte Konsensfindung nach dem AWMF-Regelwerk entwickelt. Die Leitlinie ist abgeschlossen und steht vor der Veröffentlichung. Diese gutachterliche Stellungnahme, welche sich auf die evidenzbasierten Aussagen der Leitlinie bezieht, wurde verfasst von Koordinatoren und Mitwirkenden an der Leitlinienentwicklung.
1. Medikamentöse Therapie bei Kindern und Jugendlichen mit heterozygoter Familiärer Hypercholesterinämie (HeFH) Die S-3 Leitlinie „Diagnostik und Therapie von Hyperlipidämie bei Kindern und Jugendlichen“ empfiehlt für Kinder mit einer HeFH nach Ausschöpfung der Maßnahmen für einen gesunden

Lebensstil, im Alter von 6-10 Jahren mit einer medikamentösen Lipidsenkung zu beginnen (Empfehlung 5.1.1.1, Empfehlungsgrad B, starker Konsens mit 100% Zustimmung der Leitliniengruppe). Diese Empfehlung beruht auf Evidenz aus randomisiert kontrollierten Studien (RCTs) mit hoher Vertrauenswürdigkeit zur Wirksamkeit der Therapie hinsichtlich der Senkung des Risikofaktors LDL-Cholesterin (LDL-C) und zur Sicherheit, sowie auf Langzeitdaten aus einer Beobachtungsstudie, welche einen Nutzen für die Risikosenkung kardiovaskulärer Erkrankungen nahelegt, und auf der Zulassung geeigneter Medikamente für den Einsatz in dieser Altersgruppe.

2. Statine sind Medikament der ersten Wahl

Die Empfehlung 5.1.1.1 der S-3 Leitlinie lautet „Bei Kindern/Jugendlichen mit HeFH und Indikation zur medikamentösen Therapie sollen Statine als Therapie der ersten Wahl verwendet werden“ (Empfehlungsgrad A, starker Konsens mit 100% Zustimmung). Diese Empfehlung beruht auf Evidenz aus verschiedenen randomisiert kontrollierten Studien (RCTs) mit hoher Vertrauenswürdigkeit zur Wirksamkeit der Statintherapie hinsichtlich der Senkung des Risikofaktors LDL-C und zur Sicherheit, sowie auf Langzeitdaten aus einer Beobachtungsstudie, welche einen Nutzen für die Risikosenkung kardiovaskulärer Erkrankungen nahelegt.

3. Kombinationstherapie Statine plus Ezetimib

Eine Kombinationstherapie mit Simvastatin plus Ezetimib senkte bei HeFH-Betroffenen im Alter zwischen 10 und 17 Jahren das LDL-C signifikant stärker als Simvastatin allein, mit einer mittleren zusätzlichen Reduktion um 0,97 mmol/L (37,5 mg/dL; 95%-KI: -1,24 bis -0,7 mmol/L [-48,0 bis -27,0 mg/dL]) sowie einer signifikant stärkeren Senkung des Gesamtcholesterins um 1,04 mmol/L (40,1 mg/dL; 95%-KI: -1,32 bis -0,76 mmol/L [-51,1 bis -29,2 mg/dL]) (van der Graaf, Cuffie-Jackson et al. 2008; niedrige Evidenzqualität). Prozentual entsprach dies einer zusätzlichen LDL-C-Reduktion von 15,85% (95%-KI: -19,79 bis -11,91%) gegenüber Simvastatin allein (1 RCT: van der Graaf, Cuffie-Jackson et al. 2008; Llewellyn, Simmonds et al. 2024).

Das Therapieziel eines LDL-C <2,8 mmol/L (<110 mg/dL) wurde unter Simvastatin-Monotherapie in der gewählten Dosis nur von 27% der Teilnehmer erreicht, unter der Kombinationstherapie mit Ezetimib dagegen von 63% ($p < 0,01$) (van der Graaf, Cuffie-Jackson et al. 2008).

Eine Netzwerk-Metaanalyse bei Erwachsenen zeigte zudem, dass eine Kombinationstherapie aus mittlerer Statindosis und Ezetimib in der LDL-senkenden Wirksamkeit vergleichbar ist mit einer hochdosierten Statin-Monotherapie.

Langzeitdaten zu Wirksamkeit und Sicherheit fehlen jedoch sowohl für die Ezetimib-Monotherapie als auch für die Kombinationstherapie mit Statinen (Luirink, Wiegman et al. 2019).

Entsprechend folgert die S3-Leitlinie in der Empfehlung 5.1.3.2: «Bei Kindern und Jugendlichen mit HeFH und Indikation zur medikamentösen Therapie sollte bei unzureichendem Therapieerfolg unter Monotherapie mit Statinen eine Kombinationstherapie mit Ezetimib erfolgen.» (Empfehlungsgrad B, Evidenzqualität für Gesamtcholesterin, LDL-C: niedrig, Evidenzqualität für alle Nebenwirkungen: sehr niedrig. Konsens mit 90% Zustimmung).

4. Kombinationstherapie mit PCSK9-Hemmern

Auf Grundlage der vorliegenden Evidenz zu Wirksamkeit, Sicherheit und Verträglichkeit kann die Anwendung von PCSK9-Hemmern erwogen werden bei Patienten bei denen deutlich erhöhte LDL-C-Werte vorliegen trotz maximal verträglicher Statintherapie, trotz Kombinationstherapie

aus Statin und Ezetimib, oder bei Unverträglichkeit einer Statintherapie (Santos, Ruzza et al. 2020; Raal, Hegele et al. 2024; Santos, Wiegman et al. 2024; Xiao, Gao et al. 2024).

In der EU ist Alirocumab für Kinder und Jugendliche mit HeFH ab 8 Jahren zugelassen, Evolocumab für HeFH-Patienten ab 10 Jahren (European Medicines Agency). Eine LDL-C-Senkung ist nach etwa 12 Wochen zu beobachten (Sunil, Foster et al. 2021).

Darauf beruhend formuliert die S-3 Leitlinie die Empfehlung 5.1.4: «Bei Kindern und Jugendlichen mit HeFH und Indikation zur medikamentösen Therapie sollte eine Behandlung mit PCSK9-Hemmern durchgeführt werden, wenn andere Therapieoptionen keine ausreichende Wirksamkeit gezeigt haben oder nicht vertragen wurden.» (Empfehlungsgrad B, Evidenzqualität für Gesamtcholesterin, LDL-C: moderat, Evidenzqualität für Lipoprotein(a): niedrig, Evidenzqualität für alle Nebenwirkungen: niedrig, Konsensstärke: starker Konsens mit 100% Zustimmung).

5. Kombinationstherapie mit Fibraten

Die cholesterinsenkende Effizienz der Fibrate wird durch Kombination mit pflanzlichen Sterinen (Becker, Staab et al. 1992) oder mit Ezetimib (Tribble, Farnier et al. 2008) deutlich verbessert. So erzielte eine Kombination von Bezafibrat und Sitosterin eine LDL-C-Senkung um 40% (Becker, Staab et al. 1992). Allerdings ist nicht vollständig geklärt, ob eine vermehrte Aufnahme von pflanzlichen Sterinen selbst einen atherogenen Risikofaktor darstellen kann (Kohler, Teupser et al. 2017). Aufgrund möglicher Nebenwirkungen wie Transaminasenerhöhung, Myopathie, gastrointestinale Beschwerden und Cholecystolithiasis sowie limitierter Wirksamkeit wird der Einsatz von Fibraten bei Kindern mit HeFH jedoch nicht empfohlen.

Die S-3 Leitlinie formuliert die Empfehlung 5.1.4: «Bei Kindern und Jugendlichen mit HeFH sollte auf eine Behandlung mit Fibraten verzichtet werden.» (Empfehlungsgrad B, Evidenzqualität für Gesamtcholesterin, LDL-C, HDL-C, Triglyceride: sehr niedrig, Evidenzqualität für alle Nebenwirkungen: sehr niedrig, Konsensstärke: Konsens mit 88% Zustimmung).

6. Derzeitige Versorgungspraxis in Deutschland

Es liegen uns keine Daten vor, ob und in welchem Ausmaß derzeit Kinder und Jugendliche mit HeFH in Deutschland, die bereits Statine in der maximal tolerierbaren Dosis erhalten haben und damit die LDL-C-Ziele nicht erreicht haben, entsprechend der aktuellen Empfehlungen mit einer der o.g. Kombinationstherapien behandelt werden.

Auch sind uns keine Daten bekannt, ob und in welchem Ausmaß derzeit Kinder und Jugendliche mit HeFH in Deutschland, die eine Statin-Intoleranz haben oder für die ein Statin kontraindiziert ist, die in der S-3 Leitlinie als Alternative empfohlene Monotherapie mit Ezetimib oder aber die in der S-3 Leitlinie dargestellten weiteren alternativen medikamentösen Therapien bekommen.

Allerdings ist zu erwarten, dass nach der bevorstehenden Veröffentlichung und weiteren Verbreitung der Leitlinienempfehlungen eine schrittweise zunehmende Übernahme in die Versorgungspraxis erfolgt.

Ergänzender Kommentar der DEGAM:

In der bisher längsten Beobachtungsstudie an 214 niederländischen Kindern mit HeFH zeigte sich im Vergleich zu nicht betroffenen Geschwistern nach 20 Jahren Follow-up eine Verringerung des

durchschnittlichen LDL von 237,3 auf 150,7mg/dl. Eine LDL-Senkung unter 100mg% wurde nur bei 20% der Patienten erreicht. Ein Endpunkt aus kumulativer Inzidenz von kardiovaskulärer Sterblichkeit und kardiovaskulären Ereignissen im Alter von 39 Jahren wurde gegenüber den betroffenen Eltern (1% versus 26% Ereignisse) deutlich gesenkt. Die Behandlung erfolgte bei insgesamt 143 Patienten vorwiegend mit Statin-Monotherapie (n=82) oder Statin+Ezetimib (n=53); sehr selten mit Statin+ Ezetimib+PCSK-9H (n=4) oder einer Kombinationsbehandlung mit Cholestagel (n=4) (Luirink et al. 2019).

Aus dieser Studie lässt sich eine «Standardtherapie» mit Statin mit/ohne Ezetimib ableiten, aber kein LDL-Ziel <90mg/dl bei Kindern.

Eine aktuelle Querschnitts-Untersuchung an 7.373 Erwachsenen im Alter von 45-74 Jahren aus Hamburg zeigte, dass nur etwa 11 der 23 genetisch diagnostizierten HeFH Teilnehmer (Prävalenz 1:321) auch tatsächlich eine Hypercholesterinämie mit LDL >190mg/dl aufwiesen (Riccio et al. 2025).

Insofern ist bei einer genetisch diagnostizierten HeFH der Nachweis einer Hypercholesterinämie erforderlich, um eine Therapienotwendigkeit einzuschätzen.

Referenzliste:

- Becker, M., D. Staab and K. Von Bergman (1992). "Long-term treatment of severe familial hypercholesterolemia in children: effect of sitosterol and bezafibrate." *Pediatrics* **89**(1): 138-142.
- Kohler, J., D. Teupser, A. Elsasser and O. Weingartner (2017). "Plant sterol enriched functional food and atherosclerosis." *Br J Pharmacol* **174**(11): 1281-1289.
- Llewellyn, A., M. Simmonds, D. Marshall, M. Harden, B. Woods, S. E. Humphries, U. Ramaswami, L. Priestley-Barnham, M. Fisher, L. J. Tata and N. Qureshi (2024). "Efficacy and safety of statins, ezetimibe and statins-ezetimibe therapies for children and adolescents with heterozygous familial hypercholesterolaemia: Systematic review, pairwise and network meta-analyses of randomised controlled trials." *Atherosclerosis* **401**: 118598.
- Luirink, I. K., A. Wiegman, D. M. Kusters, M. H. Hof, J. W. Groothoff, E. de Groot, J. J. P. Kastelein and B. A. Hutten (2019). "20-Year Follow-up of Statins in Children with Familial Hypercholesterolemia." *New England Journal of Medicine* **381**(16): 1547-1556.
- Raal, F. J., R. A. Hegele, A. Ruzza, J. A. G. Lopez, A. K. Bhatia, J. Wu, H. Wang, D. Gaudet, A. Wiegman, J. Wang and R. D. Santos (2024). "Evolocumab Treatment in Pediatric Patients With Homozygous Familial Hypercholesterolemia: Pooled Data From Three Open-Label Studies." *Arterioscler Thromb Vasc Biol* **44**(5): 1156-1164.
- Riccio C, Arnold N, Koliopoulos G, et al. (2025) Familial Hypercholesterolemia: Prevalence and Discrepancy between Genotype and Phenotype. Findings of the Population-based Hamburg City Health Study. *Dtsch Arztebl Int.* **122**(19): 511-516.
- Santos, R. D., A. Ruzza, G. K. Hovingh, A. Wiegman, F. Mach, C. E. Kurtz, A. Hamer, I. Bridges, A. Bartuli, J. Bergeron, T. Szamosi, S. Santra, C. Stefanutti, O. S. Descamps, S. Greber-Platzer, I. Luirink, J. J. P. Kastelein and D. Gaudet (2020). "Evolocumab in Pediatric Heterozygous Familial Hypercholesterolemia." *N Engl J Med* **383**(14): 1317-1327.
- Santos, R. D., A. Wiegman, S. Caprio, B. Cariou, M. Aversa, Y. Poulouin, M. Scemama, G. Manvelian, G. Garon and S. Daniels (2024). "Alirocumab in Pediatric Patients With Heterozygous Familial Hypercholesterolemia A Randomized Clinical Trial." *JAMA pediatrics*.
- S3-Leitlinie zur Diagnostik und Therapie von Hyperlipidämie bei Kindern und Jugendlichen (2026). AWMF-Register Nr. 27-068

Sunil, B., C. Foster, D. P. Wilson and A. P. Ashraf (2021). "Novel therapeutic targets and agents for pediatric dyslipidemia." *Ther Adv Endocrinol Metab* **12**: 20420188211058323.

Tribble, D. L., M. Farnier, G. Macdonell, I. Perevozskaya, M. J. Davies, B. Gumbiner and T. A. Musliner (2008). "Effects of fenofibrate and ezetimibe, both as monotherapy and in coadministration, on cholesterol mass within lipoprotein subfractions and low-density lipoprotein peak particle size in patients with mixed hyperlipidemia." *Metabolism* **57**(6): 796-801.

van der Graaf, A., C. Cuffie-Jackson, M. N. Vissers, M. D. Trip, C. Gagné, G. Shi, E. Veltri, H. J. Avis and J. J. Kastelein (2008). "Efficacy and safety of coadministration of ezetimibe and simvastatin in adolescents with heterozygous familial hypercholesterolemia." *J Am Coll Cardiol* **52**(17): 1421-1429.

Xiao, G., S. Gao, Y. Xie, Z. Wang and M. Shu (2024). "Efficacy and Safety of Evolocumab and Alirocumab as PCSK9 Inhibitors in Pediatric Patients with Familial Hypercholesterolemia: A Systematic Review and Meta-Analysis." *Medicina (Kaunas, Lithuania)* **60**(10).