

Screening zur Früherkennung einer familiären Hypercholesterinämie bei Kindern und Jugendlichen

RAPID REPORT



Projekt: S24-01

Version: 1.0

Stand: 19.08.2024

IQWiG-Berichte – Nr. 1842

DOI: 10.60584/S24-01

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

Screening zur Früherkennung einer familiären Hypercholesterinämie bei Kindern und Jugendlichen

Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags

22.02.2024

Interne Projektnummer

S24-01

DOI-URL

<https://dx.doi.org/10.60584/S24-01>

Anschrift des Herausgebers

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Im Mediapark 8
50670 Köln

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

Zitierungsvorschlag

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Screening zur Früherkennung einer familiären Hypercholesterinämie bei Kindern und Jugendlichen; Rapid Report [online]. 2024 [Zugriff: TT.MM.JJJJ]. URL: <https://dx.doi.org/10.60584/S24-01>.

Schlagwörter

Reihenuntersuchung, Hypercholesterinämie, Hypercholesterinämie – Familiäre, Nutzenbewertung, Systematische Übersicht

Keywords

Mass Screening, Hypercholesterolemia, Hyperlipoproteinemia Type II, Benefit Assessment, Systematic Review

Dieser Bericht wurde unter Beteiligung externer Sachverständiger erstellt.

Für die Inhalte des Berichts ist allein das IQWiG verantwortlich.

Externe Sachverständige, die wissenschaftliche Forschungsaufträge für das Institut bearbeiten, haben gemäß § 139b Abs. 3 Satz 2 Sozialgesetzbuch (SGB) Fünftes Buch (V) – Gesetzliche Krankenversicherung „alle Beziehungen zu Interessenverbänden, Auftragsinstituten, insbesondere der pharmazeutischen Industrie und der Medizinprodukteindustrie, einschließlich Art und Höhe von Zuwendungen“ offenzulegen. Das Institut hat von allen Sachverständigen ein ausgefülltes „Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen“ erhalten. Die Angaben wurden durch das speziell für die Beurteilung der Interessenkonflikte eingerichtete Gremium des Instituts bewertet. Die Selbstangaben des externen Sachverständigen zur Offenlegung von Beziehungen sind in Kapitel A9 zusammenfassend dargestellt. Es wurden keine Interessenkonflikte festgestellt, die die fachliche Unabhängigkeit im Hinblick auf eine Bearbeitung des vorliegenden Auftrags gefährden.

Externe Sachverständige

- Anibh Das, Medizinische Hochschule Hannover

Das IQWiG dankt dem externen Beteiligten für seine Mitarbeit am Projekt.

Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG

- Christoph Mosch
- Andrea Steinzen
- Catharina Brockhaus
- Heike Kölsch
- Marie Kumpf
- Ulrike Lampert
- Claudia-Martina Messow
- Gunnar Plinke
- Stefan Sauerland
- Sibylle Sturtz
- Yvonne Zens

Kernaussage

Fragestellung

Das Ziel der vorliegenden Untersuchung ist die Nutzenbewertung eines generellen, laboranalytischen Lipidscreenings zur Früherkennung einer familiären Hypercholesterinämie (FH) im Vergleich zu keinem (bzw. keinem generellen, laboranalytischen Lipid-)Screening bei Kindern und Jugendlichen.

Fazit

Auf Basis der vorliegenden Evidenz lässt sich kein Anhaltspunkt für einen Nutzen eines generellen laboranalytischen Lipidscreenings zur Früherkennung einer familiären Hypercholesterinämie bei Kindern und Jugendlichen ableiten. Vergleichende Interventionsstudien zur Screeningkette liegen nicht vor. Für den Vergleich eines früheren mit einem späteren Therapiebeginn (Therapie mit einer fixen, mittleren Statindosis) lässt sich zwar ein Anhaltspunkt für einen Nutzen einer solchen Therapie ableiten. Die zugrunde liegende Kohortenstudie ist jedoch nicht nur mit erheblichen Verzerrungsrisiken behaftet, sondern lässt aufgrund der Selektion eines Hochrisikokollektivs innerhalb der Gruppe der Menschen mit familiärer Hypercholesterinämie keine Aussagen für ein generelles Lipidscreening zu. Zur diagnostischen Güte der Cholesterin-Blutwerte, gemessen am genetischen Referenzstandard, liegen geeignete Studien vor. Diese lassen bei geringer Fallzahl von Betroffenen eine potenziell niedrige Sensitivität (im ungünstigsten Fall ca. 20 %) erkennen.

Aufgrund des o. g. Ergebnisses der Kohortenstudie zur Statintherapie lässt sich ableiten, dass eine Identifikation von Kindern und Jugendlichen mit familiärer Hypercholesterinämie und hohem Risiko für ein frühzeitig auftretendes Ereignis grundsätzlich sinnvoll ist, da eine dann initiierte Statintherapie das Risiko für ein kardiovaskuläres Ereignis reduzieren kann. Es sollte daher die Einführung eines Kaskadenscreenings, ausgehend von betroffenen Familienmitgliedern (insbesondere Eltern), erwogen werden, zumal auch die in der Kohortenstudie untersuchten Kinder über diesen Weg rekrutiert wurden. Im Falle einer Einführung eines Kaskadenscreening sollte dies durch eine zielgerichtete, pragmatische und in die Versorgung aufwandsarm eingebettete Evaluation begleitet werden. Teil dieser Evaluation sollte auch eine versorgungsnahe vergleichende Studie sein, die die noch offene Forschungsfrage eines optimalen Zeitpunkts für den Beginn einer Statintherapie adressiert. Der vorliegende Rapid Report skizziert erste Überlegungen zu einer solchen Begleitevaluation.

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Kernaussage	iv
Tabellenverzeichnis	ix
Abbildungsverzeichnis	x
Abkürzungsverzeichnis.....	xi
1 Hintergrund	1
2 Fragestellung	3
3 Methoden.....	4
4 Ergebnisse	7
4.1 Ergebnisse der Informationsbeschaffung.....	7
4.2 Vergleichende Interventionsstudien der Screeningkette.....	7
4.3 Vergleichende Interventionsstudien zum Therapiebeginn	8
4.3.1 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien	8
4.3.2 Übersicht der patientenrelevanten Endpunkte	9
4.3.3 Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse	10
4.3.4 Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten	11
4.3.4.1 Ergebnisse zu Gesamtmortalität.....	11
4.3.4.2 Ergebnisse zu kardiovaskulärer Mortalität	11
4.3.4.3 Ergebnisse zu kardiovaskulären Ereignissen.....	13
4.3.4.4 Ergebnisse zu unerwünschten Ereignissen.....	13
4.3.4.5 Ergebnisse zu Entwicklungs- und Wachstumsstörungen	14
4.4 Studien zur diagnostischen Güte	14
4.4.1 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien	14
4.4.2 Übersicht der bewertungsrelevanten Zielgrößen	16
4.4.3 Bewertung des Verzerrungspotenzials und der Übertragbarkeit der Ergebnisse	16
4.4.4 Ergebnisse zu bewertungsrelevanten Zielgrößen	16
4.5 Zusammenfassende Bewertung der Ergebnisse	18
5 Einordnung des Arbeitsergebnisses	21
6 Fazit.....	27
Details des Berichts.....	28
A1 Projektverlauf	28
A1.1 Zeitlicher Verlauf des Projekts.....	28

A1.2 Spezifizierungen und Änderungen im Projektverlauf	28
A2 Methodik gemäß Projektskizze.....	29
A2.1 Kriterien für den Einschluss von vergleichenden Interventionsstudien der Screeningkette.....	30
A2.1.1 Population.....	30
A2.1.2 Prüf- und Vergleichsintervention	30
A2.1.3 Patientenrelevante Endpunkte	30
A2.1.4 Studientypen	30
A2.1.5 Studiendauer	31
A2.1.6 Publikationssprache.....	31
A2.1.7 Tabellarische Darstellung der Kriterien für den Studieneinschluss	31
A2.2 Kriterien für den Einschluss von vergleichenden Interventionsstudien zum Therapiebeginn.....	32
A2.2.1 Population.....	32
A2.2.2 Prüf- und Vergleichsintervention	33
A2.2.3 Patientenrelevante Endpunkte	33
A2.2.4 Studientypen	33
A2.2.5 Studiendauer	33
A2.2.6 Publikationssprache.....	33
A2.2.7 Publikationsjahr	33
A2.2.8 Tabellarische Darstellung der Kriterien für den Studieneinschluss	33
A2.3 Kriterien für den Einschluss von Studien zur diagnostischen Güte	34
A2.3.1 Population.....	34
A2.3.2 Indextest	34
A2.3.3 Referenztest.....	35
A2.3.4 Zielgrößen	35
A2.3.5 Studientypen	35
A2.3.6 Studiendauer	35
A2.3.7 Publikationssprache.....	35
A2.3.8 Publikationsjahr	36
A2.3.9 Tabellarische Darstellung der Kriterien für den Studieneinschluss	36
A2.4 Einschluss von Studien, die die vorgenannten Kriterien nicht vollständig erfüllen.....	36
A2.5 Informationsbeschaffung	37
A2.5.1 Fokussierte Informationsbeschaffung von systematischen Übersichten	37
A2.5.2 Umfassende Informationsbeschaffung von Studien	37

A2.5.3	Anwendung von Limitierungen auf Datenbankebene	38
A2.5.4	Selektion relevanter Studien aus der umfassenden Informationsbeschaffung	39
A2.6	Informationsbewertung und -synthese.....	40
A2.6.1	Darstellung der Einzelstudien.....	40
A2.6.1.1	Darstellung der Einzelstudien (vergleichende Interventionsstudien)	40
A2.6.1.2	Darstellung der Einzelstudien (Studien zur diagnostischen Güte)	40
A2.6.2	Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse	41
A2.6.2.1	Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse (vergleichende Interventionsstudien).....	41
A2.6.2.2	Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse (Studien zur diagnostischen Güte)	42
A2.6.3	Metaanalysen	42
A2.6.3.1	Metaanalysen (vergleichende Interventionsstudien).....	42
A2.6.3.2	Metaanalysen (Studien zur diagnostischen Güte).....	43
A2.6.4	Sensitivitätsanalysen	43
A2.6.5	Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren.....	44
A2.6.6	Aussagen zur Beleglage	44
A3	Details der Ergebnisse	46
A3.1	Informationsbeschaffung	46
A3.1.1	Fokussierte Informationsbeschaffung nach systematischen Übersichten	46
A3.1.2	Umfassende Informationsbeschaffung	47
A3.1.2.1	Primäre Informationsquellen.....	47
A3.1.2.1.1	Bibliografische Datenbanken	47
A3.1.2.1.2	Studienregister	52
A3.1.2.2	Weitere Informationsquellen und Suchtechniken.....	52
A3.1.2.2.1	Anwendung weiterer Suchtechniken	52
A3.1.2.2.2	Autorenanfragen	52
A3.1.3	Resultierender Studienpool.....	53
A3.1.4	Studien ohne berichtete Ergebnisse	54
A3.2	Vergleichende Interventionsstudien der Screeningkette.....	54
A3.3	Vergleichende Interventionsstudien zum Therapiebeginn	55
A3.3.1	Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studie	55
A3.3.1.1	Studiendesign und Studienpopulation	55
A3.3.1.2	Bewertung endpointübergreifender Kriterien des Verzerrungspotenzials	58
A3.3.2	Patientenrelevante Endpunkte	58

A3.3.2.1	Endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial	58
A3.3.2.2	Gesamt mortalität.....	59
A3.3.2.3	Kardiovaskuläre Mortalität	59
A3.3.2.4	Kardiovaskuläre Ereignisse	60
A3.3.2.5	Unerwünschte Ereignisse.....	60
A3.3.2.6	Entwicklungs- und Wachstumsstörungen	60
A3.3.2.7	Metaanalysen.....	61
A3.3.2.8	Sensitivitätsanalysen.....	61
A3.3.2.9	Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren	61
A3.4	Studien zur diagnostischen Güte	62
A3.4.1	Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien	62
A3.4.1.1	Studiendesign und Studienpopulationen	62
A3.4.1.2	Einschätzung des Verzerrungspotenzials.....	64
A3.4.2	Bewertungsrelevante Zielgrößen	65
A3.4.2.1	Sensitivität, Spezifität und positiver prädiktiver Wert.....	65
A3.4.2.2	Sensitivitätsanalysen.....	67
A3.4.2.3	Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren	67
A4	Kommentare.....	68
A4.1	Bericht im Vergleich zu anderen systematischen Übersichten.....	68
A5	Literatur.....	70
A6	Studienlisten.....	78
A6.1	Liste der gesichteten systematischen Übersichten.....	78
A6.2	Liste der ausgeschlossenen Publikationen aus der fokussierten Informationsbeschaffung	78
A6.2.1	Recherche zu Studien zur diagnostischen Güte	79
A6.3	Liste der ausgeschlossenen Publikationen aus der bibliografischen Recherche..	80
A6.3.1	Recherche zu vergleichenden Interventionsstudien der Screeningkette	80
A6.3.2	Recherche zu vergleichenden Interventionsstudien zum Therapiebeginn.....	81
A6.3.3	Recherche zu Studien zur diagnostischen Güte	83
A7	Bewertung der Qualität der Basis-SÜs	86
A8	Suchstrategien	87
A8.1	Bibliografische Datenbanken.....	87
A8.2	Studienregister	97
A9	Offenlegung von Beziehungen der externen Sachverständigen	99

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Matrix der patientenrelevanten Endpunkte	10
Tabelle 2: Übersicht über die Kriterien für den Studieneinschluss (vergleichende Interventionsstudien der Screeningkette)	32
Tabelle 3: Übersicht über die Kriterien für den Studieneinschluss (vergleichende Interventionsstudien zum Therapiebeginn)	34
Tabelle 4: Übersicht über die Kriterien für den Studieneinschluss (Studien zur diagnostischen Güte)	36
Tabelle 5: Regelhaft abgeleitete Aussagesicherheiten für verschiedene Evidenzsituationen beim Vorliegen von Studien derselben qualitativen Ergebnissicherheit	45
Tabelle 6: Berücksichtigte Basis-SÜs	46
Tabelle 7: In Studienregistern identifizierte relevante Studien bzw. Dokumente	52
Tabelle 8: Übersicht über Autorenanfragen	53
Tabelle 9: Studienpool der Nutzenbewertung	53
Tabelle 10: In der Informationsbeschaffung identifizierte Studien ohne berichtete Ergebnisse	54
Tabelle 11: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie (Therapiebeginn)	55
Tabelle 12: Ein- / Ausschlusskriterien für die Interventionsgruppe (Therapiebeginn)	56
Tabelle 13: Charakterisierung der Studienpopulationen	57
Tabelle 14: Ergebnisse – Gesamtmortalität	59
Tabelle 15: Ergebnisse – kardiovaskuläre Mortalität	59
Tabelle 16: Ergebnisse – kardiovaskuläre Ereignisse	60
Tabelle 17: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien (diagnostische Güte)	62
Tabelle 18: Indextest und Referenzstandard	63
Tabelle 19: Verzerrungspotenzial nach QUADAS 2	64
Tabelle 20: Bedenken bezüglich der Übertragbarkeit nach QUADAS 2	65
Tabelle 21: Ergebnisse zur diagnostischen Güte eines generellen, laboranalytischen Lipidscreenings	66
Tabelle 22: Bewertung der Informationsbeschaffung zur systematischen Übersicht Guirguis-Blake 2023	86
Tabelle 23: Bewertung der Informationsbeschaffung zur systematischen Übersicht Qureshi 2021	86

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Vereinfachte Darstellung der Studie Luirink 2019 mit seinen 3 Vergleichen.....	8
Abbildung 2: Ergebnis der umfassenden Informationsbeschaffung aus den bibliografischen Datenbanken und der Studienselektion zu vergleichenden Interventionsstudien der Screeningkette.....	48
Abbildung 3: Ergebnis der umfassenden Informationsbeschaffung aus den bibliografischen Datenbanken und der Studienselektion zu vergleichenden Interventionsstudien zum Therapiebeginn	49
Abbildung 4: Ergebnis der umfassenden Informationsbeschaffung aus den bibliografischen Datenbanken und der Studienselektion zu Studien zur diagnostischen Güte	51

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ApoB	Apolipoprotein B100
ALSPAC	Avon longitudinal study of parents and children
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V.
BMI	Body-Mass-Index
FH	familiäre Hypercholesterinämie
FP	falsch-positiv
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
HeFH	heterozygote familiäre Hypercholesterinämie
HoFH	homozygote familiäre Hypercholesterinämie
HR	Hazard Ratio
IMT	Intima-Media-Dicke
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	Intention to treat
KI	Konfidenzintervall
LDL (-C / -R)	Low Density Lipoprotein (-Cholesterin / -Rezeptor)
MoM	Multiples of the Median
PCSK9	Proproteinkonvertase Subtilisin / Kexin Typ 9
PPV	positiver prädiktiver Wert
QUADAS	Quality Assessment of Diagnostic Accuracy Studies
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
SD	Standardabweichung
SÜ	systematische Übersicht
SUE	schwerwiegende unerwünschte Ereignisse
USPSTF	United States Preventive Services Taskforce
VOPT	Verification-of-only-positive-Testers

1 Hintergrund

Bei der familiären Hypercholesterinämie (FH) handelt es sich um eine genetisch bedingte Fettstoffwechselstörung, die autosomal dominant vererbt wird [1,2]. Man unterscheidet die homozygote FH (HoFH) mit veränderten Allelen von beiden Elternteilen von der heterozygoten FH (HeFH), bei der ein verändertes Allel nur von einem Elternteil vererbt wurde [3].

Die Prävalenz der HoFH wird mit 1:160 000 bis 1:300 000 [4] bis zu 1:250 000 bis 1:1 000 000 angegeben [2]. Zur Verbreitung der HeFH finden sich Angaben im Bereich von 1:200 bis 1:500 [1,2,5,6].

Häufigste Ursache der FH sind Mutationen im Low-Density-Lipoprotein-Rezeptor-Gen (LDL-R-Gen) [1,2]. Diese bedingen eine Reduktion funktionsfähiger LDL-Rezeptoren auf den Körperzellen, insbesondere den Hepatozyten, und damit eine verminderte Aufnahme von LDL-Cholesterin aus dem Blut in die Zelle [1,2,7]. Sehr viel seltener liegt der FH eine Mutation für das Bindungsprotein Apolipoprotein B100 (ApoB) zugrunde und hat zur Folge, dass die Bindung des LDL-Cholesterins an den LDL-Rezeptor eingeschränkt ist und somit ebenfalls die Aufnahme von LDL-Cholesterin aus dem Blut in die Zelle vermindert ist [2]. Darüber hinaus werden Gain-of-Function-Mutationen im Gen Proproteinkonvertase Subtilisin / Kexin Typ 9 (PCSK9-Gen) als noch seltener Ursache der FH benannt [2]. Mutationen dieser Art fördern den Abbau von LDL-Rezeptoren, reduzieren auf diesem Weg die Verfügbarkeit funktionsfähiger LDL-Rezeptoren und bedingen somit wiederum eine verminderte Aufnahme von LDL-Cholesterin aus dem Blut in die Zelle [2].

Infolge dieser genetisch bedingten Störungen kommt es bereits in der Kindheit zu erhöhten LDL-Cholesterin-Konzentrationen im Blut betroffener Personen [1,2,5,8]. Während bei der unbehandelten HeFH häufig LDL-Werte von über 200 mg/dl auftreten, können diese bei der HoFH sogar über 500 mg/dl liegen [4]. Diese führen über eine früh einsetzende Atherosklerose zu einer erhöhten kardiovaskulären Morbidität und Mortalität [1,5,9]. So wird berichtet, dass die Hälfte der Männer mit HeFH unbehandelt bereits vor dem 50. Lebensjahr ein kardiovaskuläres Ereignis erleidet. Bei unbehandelten, betroffenen Frauen wird dies für ein Drittel vor Erreichen des 60. Lebensjahrs konstatiert [1]. Betroffene mit der sehr seltenen Unterform der HoFH erleiden bereits oft vor Erreichen des 20. Lebensjahrs kardiovaskuläre, mitunter letale Ereignisse. Zudem können sie im Gegensatz zu Betroffenen mit HeFH [8] bereits im Kindesalter lipidspezifische Stigmata wie Xanthome und Arcus cornea aufweisen, was oft zur Diagnosestellung führt.

Um das Risiko von kardiovaskulären Ereignissen zu verringern bzw. hinauszuzögern, werden Kinder und Jugendliche mit bekannter FH bereits frühzeitig mit lipidsenkenden Maßnahmen therapiert [8,10,11]; Statine werden hierbei als Medikamente der ersten Wahl empfohlen. Für

Kinder und Jugendliche mit HeFH werden zudem Ezetimib (allein oder als Kombinationstherapie) sowie Anionenaustauscherharze als Medikamente zweiter Wahl empfohlen. Betroffene mit HoFH sollen etwa ab dem Grundschulalter zusätzlich zur maximalen medikamentösen Therapie bei Bedarf auch eine LDL-Apherese erhalten [4,5].

Die laboranalytische Diagnose einer FH erfolgt zumeist anhand einer Blutentnahme mit Bestimmung der Konzentration des LDL- oder Gesamtcholesterins. Bislang mangelt es jedoch an allgemein anerkannten Schwellenwerten bzw. definierten Kriterien zur Diagnose einer FH im Kindes- und Jugendalter [9]. Ein Grund dafür ist, dass die Grenzen zu erhöhten Cholesterinwerten je nach Alter der untersuchten Personen sowie nach bekannter Familienanamnese (frühzeitige kardiovaskuläre Ereignisse bzw. Hypercholesterinämie bei nahen Familienangehörigen) variieren [9]. Zudem kann eine Cholesterin-Erhöhung auch durch zusätzliche Faktoren bzw. durch gänzlich andere Ursachen (z. B. Ernährung oder andere Erkrankungen) bedingt sein. In 2 deutschen Beobachtungsstudien zum FH-Screening von Kindern [12] bzw. Kindern und Jugendlichen [13] wurde eine ähnliche LDL-Grenze von ≥ 135 mg/dl bzw. > 130 mg/dl als Schwellenwert für eine weiterführende Diagnostik gewählt. Als Bestätigungstest kann bei erhöhten LDL-Konzentrationen eine Genotypisierung mittels molekulargenetischer Tests erfolgen, um insbesondere Mutationen der Gene LDL-R, ApoB oder PCSK9 als häufigste Ursachen der FH zu detektieren [9].

Ein einheitliches Vorgehen zur Identifikation betroffener Kinder und Jugendlicher existiert in Deutschland aktuell nicht. Gemäß der Gesundheitsuntersuchungs-Richtlinie [14] haben Versicherte ab dem Alter von 18 Jahren bei entsprechendem Risikoprofil (z. B. positive Familienanamnese) Anspruch auf ein Lipidprofil inklusive Bestimmung des LDL-Cholesterins. Diskutiert wird (siehe bspw. [15-17]) jedoch die Einführung eines generellen Screenings mittels einer Laboruntersuchung des Cholesterins bei Kindern und Jugendlichen. Ziel eines solchen generellen Screenings auf FH ist die frühere Identifikation und Behandlung von Betroffenen.

2 Fragestellung

Das Ziel der vorliegenden Untersuchung ist die Nutzenbewertung eines generellen, laboranalytischen Lipidscreenings zur Früherkennung einer familiären Hypercholesterinämie (FH) im Vergleich zu keinem (bzw. keinem generellen, laboranalytischen Lipid-)Screening bei Kindern und Jugendlichen.

3 Methoden

In die Nutzenbewertung wurden vergleichende Studien der Screeningkette eingeschlossen. Für den Fall, dass solche Studien nicht oder in nicht ausreichender Quantität und Qualität vorliegen sollten, war eine Bewertung von Interventionsstudien, die einen Vergleich eines früheren gegenüber einem späteren Therapiebeginn ermöglichen, sowie von Studien zur diagnostischen Güte als die einzelnen Bausteine der Screeningkette vorgesehen (Linked Evidence).

Vergleichende Interventionsstudien der Screeningkette

Die Zielpopulation der Nutzenbewertung bildeten Kinder und Jugendliche (< 18 Jahre). Die Prüfintervention bildete das generelle, laboranalytische Lipidscreening zur Früherkennung einer FH in Kombination mit einer Vorverlegung der Diagnosestellung und Behandlung. Als Vergleichsintervention galt kein (bzw. kein generelles, laboranalytisches Lipid-)Screening zur Früherkennung einer FH.

Für die Untersuchung wurden folgende patientenrelevante Endpunkte betrachtet:

- Mortalität (insbesondere Gesamt mortalität und kardiovaskuläre Mortalität),
- Morbidität (insbesondere kardiovaskuläre Ereignisse wie z. B. Myokardinfarkt und Schlaganfall),
- (schwerwiegende) unerwünschte Ereignisse,
- gesundheitsbezogene Lebensqualität.

Es sollten randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) in die Nutzenbewertung eingeschlossen werden. Sofern die auf RCTs basierende Datenlage zur Nutzenbewertung nicht ausreichte, sollten auch quasirandomisierte kontrollierte Studien und prospektive vergleichende Kohortenstudien eingeschlossen werden. Eingeschlossen wurden Studien mit einer Mindestdauer der Nachbeobachtung nach Beginn der Therapie von 12 Monaten.

Vergleichende Interventionsstudien zum Therapiebeginn

Sofern vergleichende Interventionsstudien der Screeningkette für die Nutzenbewertung nicht oder in nicht ausreichender Quantität und Qualität identifiziert wurden, wurden für die Bewertung auch Studien berücksichtigt, die einen Vergleich eines früheren gegenüber einem späteren Therapiebeginn (bspw. mit Statinen) ermöglichen. Die Zielpopulation der Interventionsgruppe bildeten Kinder und Jugendliche (< 18 Jahre) mit bestätigter FH-Diagnose. Die Kontrollgruppe (ebenfalls mit bestätigter FH-Diagnose) sollte mindestens 5 Jahre später mit der Therapie beginnen (z. B. Beginn im Kindes- vs. Jugendalter oder Jugend- vs. Erwachsenenalter).

Für die Untersuchung wurden die oben genannten patientenrelevanten Endpunkte betrachtet. Es sollten RCTs in die Nutzenbewertung eingeschlossen werden. Sofern zur Fragestellung keine RCTs vorlagen, wurden Studien mit niedrigerem Evidenzniveau (quasirandomisierte kontrollierte Studien, prospektive und retrospektive vergleichende Kohortenstudien – ggf. mit nicht zeitlich paralleler Kontrollgruppe) für die Nutzenbewertung herangezogen. Ein weiteres Kriterium für den Einschluss von Studien war eine Mindestdauer der Nachbeobachtung nach Beginn der Therapie von 12 Monaten. Zudem wurden ausschließlich Studien betrachtet, die seit dem Jahr 1995 publiziert wurden.

Studien zur diagnostischen Güte

Sofern sich aus der Vorverlegung des Therapiebeginns eine positive Aussage zum Nutzen ergab (siehe Abschnitt „Informationsbeschaffung, Informationsbewertung und Synthese“), wurden im Rahmen des vorliegenden Berichts auch Studien zur diagnostischen Güte zur Nutzenbewertung herangezogen. Sollte sich keine positive Aussage zum Nutzen eines früheren Therapiebeginns ergeben, wurde in diesem Bericht dennoch ergänzend die diagnostische Güte betrachtet, um dem im Auftrag adressierten Informationsbedürfnis hinsichtlich relevanter Testgütekriterien (inkl. zugrunde liegender Cut-off-Werte) nachzukommen.

In die Bewertung wurden Studien mit Kindern und Jugendlichen (< 18 Jahre) eingeschlossen. Als Indextest betrachtet wurden alle in den Studien verwendeten laboranalytischen Testverfahren zur Lipid-Testung auf FH unter Verwendung von Kapillarblut oder einer venösen Blutprobe. Als Referenztest wurden molekulargenetische Analysen akzeptiert. Bei unauffälligem Befund im Indextest konnte alternativ auch die Nachbeobachtung akzeptiert werden. Eingeschlossen wurden prospektive diagnostische Querschnitts- und Kohortenstudien mit mehr als 1000 Teilnehmenden, aus denen Daten zur Berechnung der diagnostischen Güte im Hinblick auf die Entdeckung einer FH ableitbar waren. Zudem wurden ausschließlich Studien betrachtet, die seit dem Jahr 2000 publiziert wurden.

Informationsbeschaffung, Informationsbewertung und Synthese

Parallel zur Erstellung der Projektskizze erfolgte eine Suche nach systematischen Übersichten in den Datenbanken MEDLINE (umfasst auch die Cochrane Database of Systematic Reviews), der International Health Technology Assessment (HTA) Database sowie auf den Websites des National Institute for Health and Care Excellence (NICE) und der Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ).

Es wurde je Teilfragestellung geprüft, ob mindestens 1 hochwertige und aktuelle systematische Übersicht (SÜ) infrage kommt, deren Informationsbeschaffung als Grundlage verwendet werden kann (im Folgenden: Basis-SÜ).

Lag für eine Teilfragestellung eine solche Basis-SÜ vor, erfolgte in einem 2. Schritt eine ergänzende Suche nach Studien für den Zeitraum, der nicht durch die Basis-SÜ abgedeckt war. Andernfalls erfolgte die Suche nach Studien ohne Einschränkung des Zeitraums.

Die systematische Literaturrecherche nach Studien wurde in den Datenbanken MEDLINE, Embase und Cochrane Central Register of Controlled Trials durchgeführt.

Darüber hinaus wurden folgende Informationsquellen und Suchtechniken berücksichtigt: Studienregister, die Sichtung von Referenzlisten identifizierter systematischer Übersichten und Autorenanfragen.

Die Selektion relevanter Studien erfolgte von 2 Personen unabhängig voneinander. Diskrepanzen wurden durch Diskussion zwischen beiden aufgelöst. Die Datenextraktion erfolgte in standardisierte Tabellen. Zur Einschätzung der qualitativen Ergebnissicherheit wurden endpunktübergreifende und endpunktspezifische Kriterien des Verzerrungspotenzials bewertet und das Verzerrungspotenzial jeweils als niedrig oder hoch eingestuft. Bei Studien zur diagnostischen Güte wurde neben dem Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zudem die Übertragbarkeit auf die deutsche Versorgungssituation überprüft. Die Ergebnisse der einzelnen Studien wurden nach Endpunkten geordnet beschrieben.

Über die Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien hinaus wurden Metaanalysen und Sensitivitätsanalysen durchgeführt sowie Effektmodifikatoren untersucht, sofern die methodischen Voraussetzungen erfüllt waren.

Eine Aussage zur Beleglage des Nutzens oder Schadens wurde im vorliegenden Bericht endpunktübergreifend getroffen. Sie erfolgte in 4 Abstufungen bezüglich der jeweiligen Aussagesicherheit: Es lag entweder ein Beleg (höchste Aussagesicherheit), ein Hinweis (mittlere Aussagesicherheit), ein Anhaltspunkt (schwächste Aussagesicherheit) oder keine dieser 3 Situationen vor. Der letzte Fall trat ein, wenn keine Daten vorlagen oder die vorliegenden Daten keine der 3 übrigen Aussagen zuließen. In diesem Fall wurde die Aussage „Es liegt kein Anhaltspunkt für einen Nutzen oder Schaden vor“ getroffen. Im Falle der Bewertung auf Basis von Studien niedrigerer Evidenz (retrospektive vergleichende Kohortenstudien – ggf. mit nicht zeitlich paralleler Kontrollgruppe) und einer daraus resultierenden geringen bzw. sehr geringen qualitativen Ergebnissicherheit war eine positive Aussage zum Nutzen der Therapievorverlegung nur möglich, wenn die vorliegenden Effekte so groß waren, dass sie sich nicht allein durch die Einwirkung von Störgrößen erklären ließen (dramatischer Effekt). Beim Linked-Evidence-Ansatz wurde der Nutzen des Screenings durch die Gegenüberstellung der gesundheitsbezogenen Konsequenzen der möglichen Testergebnisse und ihrer Wahrscheinlichkeiten zusammen mit einer Aussage zum Nutzen eines früheren Therapiebeginns abgeleitet. Die Aussagesicherheit bezüglich des Nutzens des Screenings berücksichtigte auf diese Weise sowohl die Aussagesicherheit bezüglich des Nutzens eines früheren Therapiebeginns als auch bezüglich der diagnostischen Güte.

4 Ergebnisse

4.1 Ergebnisse der Informationsbeschaffung

Für die Teilfragestellungen zu „vergleichenden Interventionsstudien der Screeningkette“ und zu „Studien zur diagnostischen Güte“ wurde jeweils 1 systematische Übersicht als Basis-SÜ zum Zweck der Identifizierung von Primärstudien berücksichtigt. Für die Teilfragestellung zu „vergleichenden Interventionsstudien zum Therapiebeginn“ wurde keine systematische Übersicht berücksichtigt.

Die Informationsbeschaffung ergab keine für die Fragestellung relevante vergleichende Interventionsstudie der Screeningkette. Es wurde keine geplante oder laufende Studie identifiziert. Die letzte Suche nach Studien der Screeningkette fand am 05.03.2024 statt.

Die Informationsbeschaffung ergab 1 für die Fragestellung relevante retrospektive vergleichende Kohortenstudie mit nicht zeitlich paralleler Kontrollgruppe zum Therapiebeginn (5 Dokumente). In dieser Studie wurde ein Kollektiv von Betroffenen mit HeFH, die im Kindes- und Jugendalter mit einer Statintherapie begannen, mit ihren ebenfalls von FH betroffenen Eltern verglichen, für die im Kindes- und Jugendalter keine Statintherapie zur Verfügung gestanden hatte. Zu anderen Therapieoptionen (z. B. Ezetimib, Lebensstil- und Ernährungsmodifikationen oder LDL-Apherese), zum Vergleich eines Therapiebeginns im Kindes- vs. Jugendalter oder zu einer Studienpopulation mit HoFH fanden sich keine relevanten Studien. Es wurde keine geplante oder laufende Studie identifiziert. Die letzte Suche nach Studien zum Therapiebeginn fand am 28.03.2024 statt.

Die Informationsbeschaffung ergab 3 für die Fragestellung relevante Studien zur diagnostischen Güte. Hiervon wurden für die vorliegende Bewertung 2 Studien herangezogen, da diese durch die Verifikation aller untersuchten Personen eine höhere Aussagekraft aufweisen als die 3. Studie mit Verifikation ausschließlich der indextestpositiven Personen (VOPT-Design). Es wurden 1 laufende Studie und 2 Studien mit unklarem Status identifiziert. Die letzte Suche nach Studien zur diagnostischen Güte fand am 03.04.2024 statt.

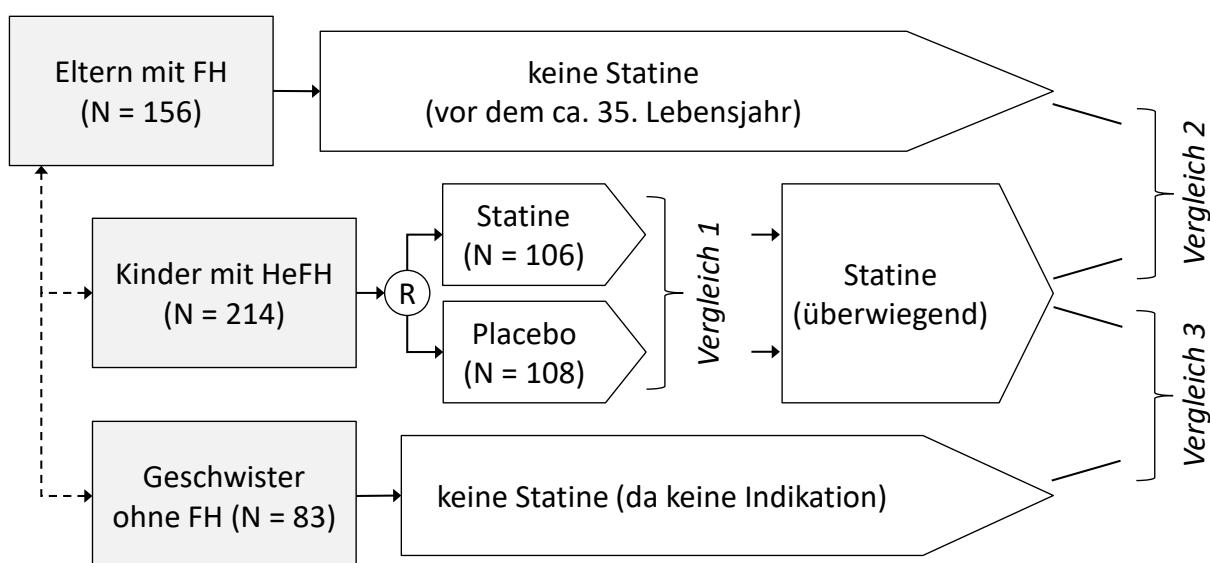
4.2 Vergleichende Interventionsstudien der Screeningkette

Vergleichende Interventionsstudien der Screeningkette konnten nicht identifiziert werden. Daher erfolgte eine Bewertung der einzelnen Bausteine der Screeningkette – zum einen anhand von vergleichenden Interventionsstudien zum Therapiebeginn (siehe Abschnitt 4.3), zum anderen anhand von Studien zur diagnostischen Güte (siehe Abschnitt 4.4).

4.3 Vergleichende Interventionsstudien zum Therapiebeginn

4.3.1 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien

Zum Vergleich eines früheren versus späteren Therapiebeginns wurde 1 retrospektive vergleichende Kohortenstudie mit nicht zeitlich paralleler Kontrollgruppe (Luirink 2019 [18]) eingeschlossen. Die Interventionsgruppe (N = 214) dieses Vergleichs setzte sich aus der gesamten Studienpopulation, d. h. der Prüf- und Vergleichsgruppe einer vorausgegangenen RCT [19], zusammen, die in einer Längsschnitterhebung für 20 Jahre nachbeobachtet wurde (Abbildung 1). Die Kontrollgruppe bestand aus ebenfalls von FH betroffenen Eltern der Personen der Interventionsgruppe (N = 156). Beide Gruppen werden im Folgenden separat beschrieben.



FH: familiäre Hypercholesterinämie; R: Randomisierung; gestrichelte Linie: verwandschaftliche Beziehung

Abbildung 1: Vereinfachte Darstellung der Studie Luirink 2019 mit seinen 3 Vergleichen

Für die (der Interventionsgruppe zugrunde liegende) vorausgegangene RCT (Vergleich 1 in Abbildung 1) wurden in den Niederlanden insgesamt 214 Kinder und Jugendliche im Alter zwischen 8 und 18 Jahren mit einer bislang medikamentös unbehandelten HeFH konsekutiv eingeschlossen. Voraussetzung für den Studieneinschluss waren 2 Nüchtern-Proben mit LDL-C-Werten ≥ 155 mg/dl und Triglycerid-Werten < 350 mg/dl sowie eine vorausgegangene dreimonatige fettarme Diät. Die Identifikation der Studienpopulation erfolgte zuvor durch ein Kaskadenscreening, das sich an eine molekulargenetische oder eindeutige klinische FH-Diagnose mindestens 1 Elternteils anschloss. Eine genetische Verifikation der HeFH lag für 98 % der Studienpopulation vor. Kinder und Jugendliche mit HoFH wurden von der Studie ausgeschlossen. Die Personen der Interventionsgruppe starteten ab einem Alter von durchschnittlich 14 Jahren (SD: 3,1) mit der Einnahme von Pravastatin. Die tägliche Dosierung mit abendlicher Einnahme lag jeweils bei 20 mg (< 14 Jahre) bzw. 40 mg (≥ 14 Jahre). Die

Kinder der Kontrollgruppe erhielten Placebo, konnten jedoch nach 2 Jahren auf Statine wechseln. Zum Auswertungszeitpunkt 20 Jahre nach Beobachtungsbeginn der Studienpopulation waren die als Kinder und Jugendliche eingeschlossenen Personen durchschnittlich 31,7 Jahre alt und gaben zum Großteil (79 %) an, noch immer lipidsenkende Medikamente einzunehmen.

Über die Kontrollgruppe der Kohortenstudie (Vergleich 2 in Abbildung 1) lagen nur wenige Informationen vor. Wie bereits genannt, handelte es sich hierbei um die ebenfalls von FH betroffenen Eltern der Personen der Interventionsgruppe. Wie diese ursprünglich identifiziert wurden (z. B. über ein Lipidscreening, über einen Zufallsbefund oder aufgrund eines kardiovaskulären Ereignisses), wird nicht berichtet. Des Weiteren ist neben fehlenden Charakteristika wie bspw. Begleiterkrankungen insbesondere nicht bekannt, ob es sich ausschließlich um Personen mit einer HeFH handelte oder ob möglicherweise auch Eltern mit einer HoFH und entsprechend höherem Risiko sehr frühzeitiger kardiovaskulärer Ereignisse in die Analyse eingingen. Des Weiteren wurden keinerlei Informationen zur Behandlung der Eltern berichtet – weder seit wann sie eine Therapie erhalten hatten noch in welcher Form diese erfolgt war (z. B. Statine oder sonstige Therapien). Weil Statine erst seit 1988 verfügbar sind, konnten die Eltern im Mittel frühestens ab einem Alter von 32 Jahren mit einer Statintherapie beginnen.

Insgesamt ermöglicht dieser (nicht prospektiv geplante) Vergleich der frühzeitig statinbehandelten Interventionsgruppe mit den betroffenen Eltern als nicht zeitlich parallele Kontrollgruppe grundsätzlich eine Bewertung des Therapiebeginns mit Statinen im Kindes- bzw. Jugendalter versus einen Therapiebeginn (frühestens) im Erwachsenenalter.

Im Rahmen des retrospektiven Vergleichs wurden als Endpunkte die Gesamt- und kardiovaskuläre Mortalität sowie kardiovaskuläre Ereignisse (u. a. Myokardinfarkt, Schlaganfall oder koronare Revaskularisierung) berichtet. Informationen zu schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (SUE) inkl. der Rhabdomyolyse waren ausschließlich für die Interventionsgruppe mit Statintherapie ab Kindes- und Jugendalter verfügbar. Darüber hinaus erfolgte eine Gegenüberstellung der Interventionsgruppe mit ihren altersgematchten, nicht FH-betroffenen Geschwistern [18,20]. Aus diesem Vergleich (Vergleich 3 in Abbildung 1) ergaben sich Informationen zum Schadenspotenzial des frühen Statintherapiebeginns hinsichtlich möglicher Entwicklungs- und Wachstumsstörungen.

4.3.2 Übersicht der patientenrelevanten Endpunkte

Aus den Dokumenten der eingeschlossenen Studie Luirink 2019 waren Ergebnisse zu den patientenrelevanten Endpunkten Gesamt mortalität, kardiovaskuläre Mortalität und kardiovaskuläre Ereignisse sowie SUEs (inkl. Rhabdomyolyse) verwertbar (siehe Tabelle 1).

Tabelle 1: Matrix der patientenrelevanten Endpunkte

Studie	Endpunkte						
	Mortalität		Morbidität	LQ	Nebenwirkungen		
	Gesamt mortalität	Kardiovaskuläre Mortalität	Kardiovaskuläre Ereignisse	Gesundheitsbezogene Lebensqualität	SUEs	Rhabdomyolyse	Entwicklungs- und Wachstumsstörungen
Luirink 2019	● ^a	● ^b	● ^b	–	● ^c	● ^c	● ^d

●: Daten wurden berichtet und waren verwertbar.
 -: Es wurden keine Daten berichtet (keine weiteren Angaben) / Der Endpunkt wurde nicht erhoben.
 a. Auswertungszeitpunkt zur Gesamt mortalität: 10 Jahre nach Beobachtungsbeginn der Interventionsgruppe (Zum Zeitpunkt 20 Jahre nach Beobachtungsbeginn liegen keine Daten vor.)
 b. Auswertungszeitpunkt zur kardiovaskulären Mortalität und zu kardiovaskulären Ereignissen: 20 Jahre nach Beobachtungsbeginn der Interventionsgruppe
 c. Daten zu SUEs inkl. Rhabdomyolyse liegen ausschließlich für die Interventionsgruppe vor.
 d. Es erfolgte eine Gegenüberstellung der Daten der Interventionsgruppe mit den Daten der nicht FH-betroffenen Geschwister.
 FH: familiäre Hypercholesterinämie; LQ: gesundheitsbezogene Lebensqualität; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis

4.3.3 Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse

Aufgrund des retrospektiven Studiendesigns mit den Eltern als nicht zeitlich parallele Kontrollgruppe ist das Verzerrungspotenzial für diesen Vergleich endpunktübergreifend als hoch einzustufen. Auch das endpunktspezifische Verzerrungspotenzial dieses Vergleichs wurde daher für alle zugehörigen Endpunkte als hoch und damit die qualitative Ergebnissicherheit dieser Endpunkte als sehr gering bewertet.

Das Verzerrungspotenzial der prospektiven Gegenüberstellung der Daten der Interventionsgruppe mit denen ihrer nach Alter gematchten Geschwister ohne FH wurde endpunktübergreifend ebenfalls als hoch eingestuft. Dies begründet sich v. a. in der fehlenden Berichterstattung von (teils primären) Endpunkten wie der kardiovaskulären Morbidität, die gemäß Studienprotokoll erhoben werden sollten. Daher wurde auch das endpunktspezifische Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Entwicklungs- und Wachstumsstörungen als hoch und die qualitative Ergebnissicherheit dieses Endpunkts als sehr gering bewertet.

4.3.4 Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten

4.3.4.1 Ergebnisse zu Gesamtmortalität

Für den Endpunkt Gesamtmortalität liegen ausschließlich Ergebnisse bis zur Vollendung des 30. Lebensjahres vor. Hierfür wurde berichtet, dass nur 1 (0,5 %) der 214 als Kinder / Jugendliche rekrutierten Personen (durch einen Verkehrsunfall im Alter von 15 Jahren) verstorben war, wohingegen insgesamt 14 betroffene Eltern(teile) und somit 9 % der Kontrollgruppe bis zu diesem Alter verstorben waren. Da für diese Ereignisse kein (ggf. adjustiertes) Effektmaß unter Berücksichtigung der „Zeit unter Risiko“ berichtet wurde und nicht alle Personen der Interventionsgruppe bis zur Vollendung des 30. Lebensjahrs nachbeobachtet wurden, können diese Ergebnisse nur eingeschränkt interpretiert werden.

Ein Großteil der Gesamtmortalität in der Elterngruppe ist durch die kardiovaskuläre Mortalität zu erklären. Hierzu werden im folgenden Abschnitt 4.3.4.2 mögliche Störgrößen angeführt, die über das fehlende Effektmaß hinaus sowohl bei der Interpretation des numerischen Unterschieds in der kardiovaskulären Mortalität als auch hier bei der Interpretation des numerischen Unterschieds in der Gesamtmortalität berücksichtigt werden müssen.

4.3.4.2 Ergebnisse zu kardiovaskulärer Mortalität

Zum Endpunkt kardiovaskuläre Mortalität wurde berichtet, dass bis zu einem Alter von 39 Jahren (d. h. bis zur Vollendung des 40. Lebensjahres) keine der als Kinder und Jugendliche eingeschlossenen Personen bedingt durch ein kardiovaskuläres Ereignis verstorben waren. Für die Eltern hingegen wurden insgesamt 11 kardiovaskulär bedingte Todesfälle berichtet. Dies entspricht einem Anteil von 7 % der Vergleichspopulation. Da für diese Ereignisse kein (ggf. adjustiertes) Effektmaß unter Berücksichtigung der „Zeit unter Risiko“ berichtet wurde und nicht alle Personen der Interventionsgruppe bis zur Vollendung des 40. Lebensjahrs nachbeobachtet wurden, können diese Ergebnisse nur eingeschränkt interpretiert werden.

Bei der Interpretation dieses numerischen Unterschiedes müssen zudem mindestens die folgenden möglichen erheblichen Probleme der internen und externen Validität berücksichtigt werden:

- Bias durch Selektion der Studienteilnehmer: Selektionsbias ist anzunehmen, weil Eltern mit höherer Wahrscheinlichkeit einer Studienteilnahme ihres Kindes zustimmen, wenn sie selbst bereits stärker durch die Erkrankung betroffen sind. Die Statinbehandlung von Kindern war um 1999 noch kein Standard, sodass vor allem Eltern, bei denen bereits ein kardiovaskuläres Ereignis eingetreten war, einer möglichen Statinbehandlung ihres Kindes im Rahmen einer Studie zugestimmt haben dürften. Immerhin 26 % der betroffenen Elternteile in der Luirink-Studie hatten bereits vor dem 40. Lebensjahr kardiovaskuläre Morbidität erlitten (siehe folgender Abschnitt 4.3.4.3) und 7 % waren sogar bereits vor dem 40. Lebensjahr hieran verstorben. Eine Negativauswahl von

solchermaßen besonders betroffenen Eltern kann einen Vergleich mit den Kindern erheblich verfälschen.

- Unzureichende Übertragbarkeit: Alternativ zum vorherigen Punkt ist auch wahrscheinlich, dass die Selektion besonders schwer betroffener Familien bestimmte Subtypen der HeFH in typischer Weise abbildet und somit diesbezüglich keine Negativauswahl darstellt. Diese besonders schwer verlaufenden HeFH-Formen sind dann aber nicht mehr repräsentativ für die Gesamtheit aller Formen von HeFH, die mittels Lipid-Screening identifiziert würden. Dementsprechend stellen die aus der Studie Luirink 2019 berichteten Mortalitäts- und Morbiditäts-Unterschiede sehr wahrscheinlich eine Überschätzung der wahren Effekte einer früh beginnenden Statintherapie in der Gesamtheit der von FH Betroffenen dar. Im Zusammenhang mit verschiedenen FH-Formen ist es sogar möglich, dass einzelne betroffene Elternteile in der Luirink-Studie nicht an heterozygoter, sondern an homozygoter FH litten. Denn die Kinder konnten in die Studie eingeschlossen werden, sofern bei 1 Elternteil eine molekulargenetisch gesicherte oder aber eine klinische FH-Diagnose vorlag. Entsprechende Anfragen an die Autorinnen und Autoren zum möglichen Einschluss von Elternteilen mit HoFH blieben unbeantwortet.
- Bias durch ungleiche Begleitinterventionen: Aus den öffentlich berichteten Zahlen zu den Todesursachen in Deutschland lässt sich u. a. für den Zeitraum von 1991 bis 2019 ableiten, dass sich die kardiovaskulär bedingten Todesfälle unter Personen zwischen 25 und 45 Jahren mehr als halbierten [21]. Selbst unter der Annahme eines allgemeinen Bevölkerungsrückgangs in dieser Alterskohorte legt der deutliche Rückgang der kardiovaskulär bedingten Todesfälle nahe, dass sich auch die Versorgung von Myokardinfarkten oder Schlaganfällen während dieses Zeitraums insgesamt verbesserte und sich dadurch die Überlebenswahrscheinlichkeit von Personen mit kardiovaskulärem Ereignis erhöht haben könnte (möglicher Performance Bias).
- Bias durch Störvariablen: In den vergleichenden Analysen werden relevante Störgrößen wie Begleiterkrankungen (z. B. Diabetes mellitus oder lipidunabhängige Herz-Kreislauf-Erkrankungen), Body-Mass-Index (BMI) oder krankheitsspezifische Risikofaktoren (z. B. erhöhte Lipoprotein(a)-Werte) in der Auswertung nicht berücksichtigt (möglicher Bias durch Confounding). Die Auswertung der kardiovaskulären Ereignisse (siehe folgender Abschnitt 4.3.4.3) erfolgte adjustiert unter Berücksichtigung des Geschlechts und des Raucherstatus. Insgesamt aber lässt auch eine Adjustierung für 2 Störvariablen sehr viel Raum für Bias, da es sich um keinen parallelen Gruppenvergleich handelt.

Wenngleich der numerische Unterschied zwischen beiden Kollektiven groß ist, ist es möglich, dass die genannten Aspekte einen Großteil des Unterschieds in der kardiovaskulären

Mortalität erklären. Eine Aussage zur Beleglage für diesen Endpunkt ist jedoch schon aufgrund des fehlenden (zeitabhängigen) Effektmaßes nicht möglich.

4.3.4.3 Ergebnisse zu kardiovaskulären Ereignissen

Für den Morbiditätsendpunkt kardiovaskuläre Ereignisse wurde berichtet, dass bis zu einem Alter von 39 Jahren (d. h. vor Vollendung des 40. Lebensjahres) in der als Kinder und Jugendliche eingeschlossenen Interventionsgruppe nur bei 1 Person ein kardiovaskuläres Ereignis auftrat. Hierbei handelte es sich um eine Angina Pectoris im Alter von 28,6 Jahren, die mittels perkutaner Koronarintervention behandelt wurde. Die betroffene Person war Nichtraucher und hatte die Statineinnahme am Ende der ursprünglichen Studie gestoppt. Für die Eltern als Kontrollgruppe wurde berichtet, dass bis zur genannten Altersgrenze von < 40 Jahren insgesamt 41 Personen erstmalig ein kardiovaskuläres Ereignis aufwiesen. Dies entspricht 26 % der Population der Kontrollgruppe. Dabei erlitten 27 Personen einen Myokardinfarkt und 7 Personen eine Angina Pectoris. Die kardiovaskulären Ereignisse der übrigen 7 Eltern(teile) mit Ereignis wurden nicht erläutert. Aus diesen Ergebnissen ergab sich für den Vergleich der als Kinder und Jugendliche eingeschlossenen und frühzeitig mit Statinen behandelten Personen mit den betroffenen Eltern(teilen) ein (für Geschlecht und Raucherstatus adjustiertes) statistisch signifikantes Hazard Ratio (HR) von 0,08 (95 %-Konfidenzintervall [KI]: [0,01; 0,33])¹.

Bei der Interpretation dieses großen Unterschiedes müssen mindestens die 4 zuvor (in Abschnitt 4.3.4.2) genannten erheblichen Probleme der externen und internen Validität berücksichtigt werden. Daher ist davon auszugehen, dass der berichtete Unterschied beim Endpunkt kardiovaskuläre Ereignisse zwischen der frühzeitig statinbehandelten Interventionsgruppe und dem Elternkollektiv als Kontrollgruppe mit einer solchen Unsicherheit behaftet ist, dass unklar bleibt, ob der Effekt nicht alleinig durch die Probleme des Studiendesigns erklärt werden kann.

4.3.4.4 Ergebnisse zu unerwünschten Ereignissen

Zum Endpunkt unerwünschte Ereignisse wurden für die elterliche Kontrollgruppe keine Daten und somit auch kein Vergleich berichtet. Für die Interventionsgruppe wurde angegeben, dass bis zum Ende des Nachbeobachtungszeitraums von 20 Jahren keine Rhabdomyolyse und keine anderen SUEs aufgetreten waren.

¹ In der Publikation [18] wurde das HR [95 %-KI] der betroffenen Eltern im Vergleich zu der frühzeitig statinbehandelten Interventionsgruppe mit 11,8 [3; 107] angegeben. Hier wird der Kehrwert verwendet.

4.3.4.5 Ergebnisse zu Entwicklungs- und Wachstumsstörungen

Zum Endpunkt Entwicklungs- und Wachstumsstörungen wurden für die elterliche Kontrollgruppe keine Daten und somit auch kein Vergleich berichtet.

Es erfolgte für diesen Endpunkt jedoch eine Gegenüberstellung der verfügbaren Informationen zur körperlichen und geistigen Entwicklung der Interventionsgruppe (N = 194) zu Daten ihrer nicht betroffenen Geschwister (N = 83). Diese Gegenüberstellung (Vergleich 3 in Abbildung 1) ließ sowohl nach einem Beobachtungszeitraum von 10 als auch von 20 Jahren augenscheinlich keine bedeutsamen Gruppenunterschiede hinsichtlich Entwicklungs- und Wachstumsstörungen erkennen. So waren u. a. das mittlere Alter beim Einsetzen der Menarche, die mittlere Körpergröße und der BMI sowie die Anteile der Personen mit einem hohen, mittleren oder niedrigen Bildungsgrad zu beiden Zeitpunkten vergleichbar zwischen den frühzeitig statinbehandelten Personen der Prüfgruppe und deren Geschwistern. Insgesamt deuten die Daten darauf hin, dass bezüglich der untersuchten Merkmale eine bereits im Kindes- und Jugendalter beginnende Statintherapie nicht mit einem Schaden (z. B. durch eine Beeinträchtigung der hormonellen Reifung oder der geistigen Entwicklung) einhergeht.

4.4 Studien zur diagnostischen Güte

Unabhängig von einer positiven Aussage zum Nutzen eines früheren Therapiebeginns, wird in diesem Bericht die diagnostische Güte betrachtet, um dem im Auftrag adressierten Informationsbedürfnis hinsichtlich relevanter Testgütekriterien (inkl. zugrunde liegender Cut-off-Werte) nachzukommen.

Zur diagnostischen Güte wurden insgesamt 3 Studien eingeschlossen, von denen in 2 Studien (Futema 2017 [22], Wald 2016 [23]) alle Kinder den Referenztest erhielten („komplette Verifikation“) und somit eine Aussage u. a. zur Sensitivität und Spezifität ermöglichen. In der dritten Studie (Sustar 2022 [24]) erfolgte eine „verification of only positive testers“ (VOPT), d. h., die Kinder mit negativem Indextestergebnis erhielten keinen Referenztest zur Verifizierung und wurden auch nicht systematisch nachbeobachtet. Somit war aus den Daten lediglich der positive prädiktive Wert (PPV) ableitbar. Aussagen zu den übrigen Testgütekriterien wie Sensitivität oder Spezifität waren nicht möglich. Daher blieb die 1 Studie im VOPT-Design (Sustar 2022 [24] mit Bestimmung des PPVs für eine Teilpopulation von 813 Kindern mit positivem Indextest) im vorliegenden Bericht unberücksichtigt. Es erfolgte weder eine Bewertung der Ergebnissicherheit noch eine Datenextraktion der Studiencharakteristika oder der Ergebnisse.

4.4.1 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien

Die Charakteristika der herangezogenen Studien Futema 2017 und Wald 2016 werden im Folgenden beschrieben.

Bei der Studie Futema 2017 [22] handelt es sich um eine Teilkollektiv-Auswertung der prospektiven Kohortenstudie Avon longitudinal study of parents and children (ALSPAC), in der populationsbasierte Daten von Kindern im Vereinigten Königreich systematisch erhoben wurden. Unter anderem erfolgte für 5083 dieser Kinder, die im Wesentlichen bereits pränatal in der Zeit zwischen April 1991 und Dezember 1992 rekrutiert wurden, im Alter von ca. 10 Jahren eine Bestimmung des LDL-Cholesterins mittels Friedewaldformel aus dem Gesamtcholesterin. Für eine zufällige Stichprobe des ALSPAC-Kollektivs (UK10K-Projekt: N = 1503) wurde zusätzlich zur Bestimmung des LDL-Cholesterins eine molekulargenetische Testung auf FH durchgeführt. In Futema 2017 konnten die Daten von 1497 dieser Kinder retrospektiv im Hinblick auf die diagnostische Güte der LDL-Cholesterin-Bestimmung ausgewertet werden. Die bestimmten LDL-C-Werte wurden in Multiples of the Median (MoM) als Maß für die relative Abweichung eines Einzelwerts vom Median des Gesamtkollektivs umgerechnet. Ein MoM von $LDL-C \geq 1,84$ MoM (entspricht ≥ 164 mg/dl bzw. $\geq 4,25$ mmol/l) galt als positives Testergebnis. Die molekulargenetische Testung auf FH beinhaltete für das gesamte Teilkollektiv eine (sogenannte low-read depth) Sequenzierung des gesamten Genoms. Für 55 dieser Kinder, die zufällig stratifiziert aus den Quartilen der LDL-Verteilung der Blutproben ausgewählt wurden, wurde zusätzlich eine gezielte High-read-depth-Sequenzierung bekannter FH-Gene (LDL-R, APOB sowie PCSK9) durchgeführt, zu der alle identifizierten Varianten mittels Sanger-Sequenzierung verifiziert wurden. Letztere High-read-depth-Sequenzierung wurde darüber hinaus für die Proben 15 weiterer Kinder durchgeführt, die nicht zum Teilkollektiv des UK10K-Projekts gehörten, sondern selektiv von der Autorengruppe ergänzt wurden. Da sie somit nicht die für den Bericht formulierten Einschlusskriterien erfüllen, werden die Ergebnisse dieser 15 Kinder in der vorliegenden Bewertung nicht berücksichtigt.

In der prospektiven diagnostischen Kohortenstudie Wald 2016 [23] werden die Ergebnisse eines Screenings auf FH im Vereinigten Königreich beschrieben. Im Zeitraum März 2012 bis März 2015 wurde in 92 Allgemeinarztpraxen Eltern für ihre Kinder ein Screening auf FH angeboten. Dieses sollte im Alter von ca. 1 Jahr im Rahmen der Wahrnehmung einer Impfung stattfinden. Bei den insgesamt 10 095 ausgewerteten Kindern wurden zeitgleich zur Verabreichung einer Impfung Kapillarblutproben aus der Ferse entnommen, die der direkten Bestimmung des Gesamtcholesterins bzw. der molekulargenetischen Testung auf FH dienten. Für jeden gemessenen Cholesterinwert wurde der MoM berechnet. Ein MoM von Gesamtcholesterin $\geq 1,53$ MoM (entspricht ≥ 230 mg/dl bzw. $\geq 5,95$ mmol/l) galt als positives Testergebnis. Die molekulargenetische Testung beinhaltete nach erfolgter DNA-Extraktion eine Analyse hinsichtlich 48 Mutationen der FH (FH48) inklusive der 46 in der Zeit von 2001 bis 2010 im regionalen genetischen Labor am häufigsten nachgewiesenen Mutationen des LDL-Rezeptors sowie jeweils einer spezifischen Mutation des APOB und PCSK9. Bei ausbleibendem Nachweis einer dieser 48 Mutationen erfolgte eine weitergehende DNA-Analyse mittels Sanger-Sequenzierung von LDL-R, APOB und PCSK9, sofern der zuvor

bestimmte MoM für das Gesamtcholesterin $\geq 1,53$ war. Für den vorliegenden Bericht werden positive Ergebnisse im FH48 oder in der weitergehenden DNA-Analyse mittels Sanger-Sequenzierung als Referenzstandard-positiv herangezogen. Eine weitere, in Wald 2016 berichtete Operationalisierung für das Vorliegen einer FH, die keinen molekulargenetischen Befund beinhaltet, sondern auf einer wiederholten Gesamtcholesterin-Bestimmung basiert, findet in der vorliegenden Bewertung keine Berücksichtigung, da sie nicht die für den Bericht formulierten Einschlusskriterien für den Referenzstandard erfüllt.

4.4.2 Übersicht der bewertungsrelevanten Zielgrößen

Für die Beurteilung geeigneter diagnostischer Testverfahren wurden 2 Studien herangezogen (Futema 2017 und Wald 2016). Diese beiden Studien zur diagnostischen Güte eines generellen Screenings auf FH mittels einer Laboruntersuchung des Cholesterins bei Kindern und Jugendlichen erlaubten eine Berechnung der Sensitivität, Spezifität und des PPV für die jeweilige Studie.

4.4.3 Bewertung des Verzerrungspotenzials und der Übertragbarkeit der Ergebnisse

Bei beiden ausgewerteten Studien wurde zusammenfassend ein hohes Verzerrungspotenzial festgestellt. Bei der Studie Futema 2017 wurde das sich aus dem Patientenfluss und dem zeitlichen Ablauf ergebende Verzerrungspotenzial als hoch bewertet, da nicht alle Kinder denselben Referenzstandard erhalten haben und die Berichterstattung hinsichtlich des „Patientenflusses“ ungenau war. Das Bewertungsergebnis dieser QUADAS-Domäne trifft ebenfalls für die Studie Wald 2016 zu. Auch hier haben nicht alle Kinder denselben Referenzstandard erhalten. Zudem konnten nicht alle Testergebnisse in die Analyse einbezogen werden. Bei Wald 2016 wurde darüber hinaus das Verzerrungspotenzial des Referenztests als hoch bewertet, da die weitergehende DNA-Analyse (bei Indextest-Positiven mit negativem ersten molekulargenetischen Test) in Kenntnis der Ergebnisse des Indextests durchgeführt und ausgewertet wurde.

Die Bedenken bezüglich der Übertragbarkeit der Ergebnisse wurden für beide Studien als gering bewertet.

4.4.4 Ergebnisse zu bewertungsrelevanten Zielgrößen

In der Studie Futema 2017 ergab sich für den Einsatz einer Testung des LDL-Cholesterins als Indextest bei Kindern im Alter von ca. 10 Jahren und einem Cut-off von $LDL-C \geq 1,84$ MoM (entspricht ≥ 164 mg/dl bzw. $\geq 4,25$ mmol/l) eine Sensitivität von 66,7 % (95 %-KI: [20,8; 93,9]) und eine Spezifität von 100 % (95 %-KI: [99,7; 100]). Insgesamt wurden 2 von 1497 Kindern über die Bestimmung des LDL-Cholesterins positiv getestet. Hiervon erwies sich kein Kind im Referenztest als falsch-positiv (PPV: 100 %; 95 %-KI: [34,2; 100]).

In der Studie Wald 2016 ergab sich für den Einsatz einer Testung des Gesamtcholesterins als Indextest bei Kindern im Alter von ca. 1 Jahr und einem Cut-off von Gesamtcholesterin $\geq 1,53$ MoM (entspricht ≥ 230 mg/dl bzw. $\geq 5,95$ mmol/l) eine Sensitivität von 54,1 % (95 %-KI: [38,4; 69,0]) und eine Spezifität von 99,3 % (95 %-KI: [99,1; 99,4]). Insgesamt 72 Kinder erwiesen sich als falsch-positiv (PPV: 21,7 %; 95 %-KI: [14,5; 31,2]). Da im Fall eines initial negativen Ergebnisses des Referenzstandards (FH48) nur diejenigen Kinder eine weitergehende DNA-Analyse mittels Sanger-Sequenzierung erhielten, die ein Gesamtcholesterin von $\geq 1,53$ MoM aufwiesen und somit ein ungleicher Referenzstandard zwischen Indextest-Positiven und Indextest-Negativen zum Einsatz kam, stellen die Werte zur Sensitivität und Spezifität eine Überschätzung dar, die insbesondere bei der Sensitivität zum Tragen kommt. Die Vorgehensweise dieser schrittweisen molekulargenetischen Testung entspricht aber am ehesten der Versorgungsrealität, weshalb auf die Möglichkeit, die diagnostische Güte ausschließlich auf Basis der FH48-Testung darzustellen, verzichtet wurde.

Eine metaanalytische Zusammenfassung der jeweiligen Ergebnisse ist aufgrund der unterschiedlichen Tests (LDL-C bzw. Gesamtcholesterin) nicht sinnvoll.

In der Zusammenschau weichen die aus den beiden herangezogenen Studien ermittelten PPVs deutlich voneinander ab. Dabei ist die Aussagekraft des deutlich höheren Schätzers der Studie Futema 2017 aufgrund der gegenüber Wald 2016 vergleichsweise geringen Anzahl an untersuchten Kindern jedoch eingeschränkt, was sich insbesondere an der Spannbreite des KI manifestiert (95 %-KI: [34,2; 100]). Dennoch spricht der deutliche Unterschied zwischen beiden PPV-Werten dafür, dass das LDL-C gegenüber dem Gesamtcholesterin als Screeningtest vorteilhafter wäre.

Die Spezifität beider Testverfahren liegt in einem sehr hohen Bereich, sodass sichergestellt ist, dass beim überwiegenden Anteil nicht betroffener Kinder richtigerweise festgestellt wird, dass keine FH vorliegt.

Für die Sensitivität zeigt sich in beiden Studien jedoch ein deutlich niedrigerer Punktschätzer bei breiten (Wald 2016: 95 %-KI: [38,4; 69,0]) bzw. sehr breiten (Futema 2017: 95 %-KI: [20,8; 93,9]) Konfidenzintervallen. Zwar ist davon auszugehen, dass in beiden Studien durch das durchgeführte Lipidscreening Kinder mit FH gefunden wurden, die im Rahmen der aktuellen Versorgung ohne ein solches Screening mindestens zum Teil unerkannt bleiben würden. Jedoch implizieren die Daten, dass ein bedeutsamer Anteil FH-betroffener Kinder bei Verwendung der in diesen Studien genutzten Testverfahren (und Cut-off-Werte) nicht über ein generelles, laboranalytisches Lipidscreening erkannt werden würde. Im ungünstigsten Fall beträfe dies 4 von 5 Kindern, die von einer FH betroffen sind. Mit solchen falsch-negativen Screeningbefunden könnte eine verspätete Diagnose und Therapieverzögerung einhergehen. Denkbar wäre zum Beispiel, dass die Betroffenen oder medizinisches Personal bei zukünftigen Untersuchungen der Lipidwerte oder dem Vorliegen von krankheitsspezifischen Symptomen

einem solchen Verdacht aufgrund des negativen Screeningbefundes nicht oder erst mit Verzögerung mit weiterer abklärender Diagnostik nachgehen würden. Inwieweit dies für die Betroffenen mit FN-Befund ein Schadenspotenzial in sich birgt, das den möglichen Vorteil der korrekt klassifizierten Personen mit FH und die sehr hohe Spezifität übersteigt, kann anhand der vorliegenden Daten nicht beurteilt werden.

Insgesamt sind die Ergebnisse zur Testgüte aufgrund der geringen statistischen Präzision der Daten zur Sensitivität zu unsicher, um daraus eine Aussage zur Eignung der Testverfahren für ein generelles, laboranalytisches Lipidscreening auf FH ableiten zu können.

4.5 Zusammenfassende Bewertung der Ergebnisse

Landkarte der Beleglage

Aufgrund der fehlenden Studien zur gesamten Screeningkette wurde auf die Darstellung der Landkarte der Beleglage verzichtet.

Bewertung des Umfangs unpublizierter Daten

In der Studienregisterrecherche fanden sich ausschließlich laufende Studien zur diagnostischen Güte (siehe Abschnitt 4.1), deren geplantes Studienende erst vor wenigen Monaten überschritten wurde (EARLIE [25,26]) bzw. in der Zukunft liegt (NCT04529967 [27] und VRONI [13,28]). Da es sich bei allen 3 um Studien im VOPT-Design handelt und in die Nutzenbewertung 2 Studien mit kompletter Verifikation eingeschlossen werden konnten, ist nicht davon auszugehen, dass sich nach Publikation dieser Studienergebnisse weiterführende relevante Ergebnisse für die vorliegende Fragestellung ergeben. Hinweise auf mögliche unpublizierte Studiendaten und einen Publication Bias ergaben sich aus der vorliegenden Informationsbeschaffung nicht. Allerdings kann dies aufgrund der fehlenden Registrierungspflicht für nicht randomisierte Studien nur eingeschränkt bewertet werden.

Nutzen-Schaden-Abwägung

Es konnten keine vergleichenden Interventionsstudien der Screeningkette identifiziert werden.

Zu dem Vergleich eines früheren versus einen späteren Therapiebeginn liegen verwertbare Langzeitdaten für Personen mit HeFH vor, die als Kinder und Jugendliche im Alter von durchschnittlich 14 Jahren mit einer Statintherapie begonnen haben und bis ins Erwachsenenalter nachverfolgt wurden. In einem retrospektiven Vergleich wurden ihnen die Daten ihrer ebenfalls von FH betroffenen Eltern(teile) als nicht zeitlich parallele Kontrollgruppe gegenübergestellt, für die frühestens ab einem Alter von 32 Jahren eine Statintherapie möglich war. In diesem Vergleich zeigt sich für den Morbiditätsendpunkt kardiovaskuläre Ereignisse ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten eines früheren Statintherapiebeginns ab Kindes- und Jugendalter gegenüber einem späteren Therapiebeginn

im Erwachsenenalter. Zur kardiovaskulären Mortalität und Gesamt mortalität liegt jeweils ein numerischer Unterschied zugunsten eines früheren Statintherapiebeginns vor. Diese beiden Unterschiede sind jedoch nur eingeschränkt interpretierbar, da für beide Endpunkte kein (zeitabhängiges) Effektmaß berichtet wurde. Auch ist bei einer nicht randomisierten Studie mit zeitlich nicht parallelen Gruppen erhebliches Verzerrungspotenzial durch Probandenselektion (Selection Bias), Kointerventionen (Performance Bias) und Störvariablen (Confounding Bias) zu erwarten (vgl. Abschnitt 4.3.4.2).

Vor allem aber ist nicht auszuschließen, dass es sich bei der über die Eltern ausgewählten Interventionsgruppe um eine FH-Teilpopulation handelt, die im Hinblick auf das Ausgangsrisiko für kardiovaskuläre Ereignisse nicht repräsentativ ist für das Spektrum an Personen mit FH, die über ein flächendeckendes Screening identifiziert werden. Damit wäre möglich, dass ein Behandlungseffekt der Statine in dieser Teilpopulation nicht uneingeschränkt auf andere Personen mit FH übertragbar ist. Ein mögliches Schadenspotenzial des früheren Therapiebeginns zeigt sich für die Personen, die als Kinder und Jugendliche mit einer Statintherapie begonnen haben, weder bei den SUE (inkl. Rhabdomyolyse) noch bei möglichen Entwicklungs- und Wachstumsstörungen.

Als Zwischenfazit ergibt sich also, dass eine frühe Statintherapie bei bestimmten von HeFH betroffenen Kindern und Jugendlichen einen Nutzen erkennen lässt, dass dieses Ergebnis sich aber nicht ohne zusätzliche Evidenz auf die im Screening-Kontext relevante Gesamtheit aller Kinder und Jugendlicher mit HeFH übertragen lässt.

Für andere Endpunkte wie bspw. die gesundheitsbezogene Lebensqualität, für Personen mit spezifischen Risikofaktoren (z. B. Personen mit HoFH, stark erhöhten Lipoprotein(a)-Werten oder Begleiterkrankungen wie Diabetes mellitus) oder für andere Therapieoptionen (z. B. Ezetimib, Lebensstil- und Ernährungsmodifikationen oder LDL-Apherese) liegen keine Ergebnisse vor.

Zur diagnostischen Güte lagen 2 Studien vor, in denen alle Kinder einen molekulargenetischen Referenztest erhielten („komplette Verifikation“) und somit eine Aussage u. a. zur Sensitivität und Spezifität ermöglichen. In beiden eingeschlossenen Studien zeigt sich im Punktschätzer eine niedrige Sensitivität von 54,1 % (Schwellenwert Gesamtcholesterin ≥ 230 mg/dl) bzw. 66,7 % (Schwellenwert LDL-C ≥ 164 mg/dl). Im ungünstigsten Fall könnten bei Verwendung des LDL-Cholesterins als Indextest 4 von 5 FH-betroffene Kinder durch einen falsch-negativen Befund übersehen werden. Das mit einem solchen falsch-negativen Screening-Befund einhergehende Risiko für eine verspätete Diagnose und Therapieverzögerung könnte für die Betroffenen einen Schaden bedeuten, indem sie sich fälschlicherweise als frei von FH wähnen. Inwieweit dies einen möglichen Vorteil der korrekt klassifizierten Personen mit FH und der sehr hohen Spezifität mit einer überwiegenden Vermeidung falsch-positiver Befunde übersteigt, kann anhand der vorliegenden Daten nicht beurteilt werden. Zwar könnte die

Sensitivität durch ein Absenken des Schwellenwertes erhöht werden. Allerdings würde damit auch die Rate an falsch-positiven Befunden ansteigen und zu einer höheren Anzahl an beunruhigenden „Fehlalarmen“ bei nicht FH-betroffenen Personen führen. Dies könnte wiederum dazu führen, dass – über die eigentliche Intention des FH-Screenings hinaus – auch eine hohe Zahl an nicht FH-bedingten Lipiderhöhungen dauerhaft nachverfolgt und therapiert werden.

Insgesamt sind die Ergebnisse zur Testgüte aufgrund der geringen statistischen Präzision der Daten zur Sensitivität zu unsicher, um daraus eine Aussage zur Eignung der Testverfahren für ein generelles, laboranalytisches Lipidscreening auf FH ableiten zu können.

Bei Zusammenführung der verfügbaren Ergebnisse zum Therapiebeginn sowie zur diagnostischen Güte mittels Linked-Evidence-Ansatzes lässt sich insgesamt kein Anhaltspunkt für einen Nutzen eines generellen, laboranalytischen Lipidscreenings zur Früherkennung einer FH im Vergleich zu keinem (bzw. keinem generellen, laboranalytischen Lipid-)Screening bei Kindern und Jugendlichen ableiten. Die Effekte zugunsten einer im Kindes- und Jugendalter begonnenen Statintherapie sind mit großer Unsicherheit behaftet. Vor allem aber ist die Übertragbarkeit der Ergebnisse auf die in einem flächendeckenden Screening detektierten Personen mit FH unklar. Darüber hinaus sind insbesondere die Ergebnisse zur Sensitivität der in den Diagnosestudien untersuchten Testverfahren zu unsicher, um daraus eine Aussage zur Eignung dieser für ein generelles, laboranalytisches Lipidscreening zur Früherkennung einer FH ableiten zu können.

5 Einordnung des Arbeitsergebnisses

Aktuell findet in Deutschland kein systematisches FH-Screening im Kindesalter statt und die FH-Abfrage in der optionalen J1-Untersuchung erfolgt uneinheitlich und teils unspezifisch. Aus diesem Grund wird die Mehrzahl der betroffenen Personen mit behandlungsbedürftiger FH derzeit erst dann identifiziert, wenn spezifische Symptome wie bspw. Xanthome oder gar kardiovaskuläre Ereignisse auftreten [29]. Ein FH-Screening würde demnach zu mehr Diagnosen führen, vor allem aber die Diagnosestellung bei vielen Betroffenen um etwa 20 bis 40 Jahre nach vorne verlagern. Bei Personen, die nach Erreichen des Erwachsenenalters an regulären Gesundheitsuntersuchungen teilnehmen und dort über die Lipidprofil-Bestimmung identifiziert werden, würde dagegen die Vorverlagerung der Diagnose nur etwa 10 Jahre Unterschied ausmachen.

Das Studiensempling in Luirink 2019 zum 20-Jahres-Vergleich der als Kinder und Jugendliche rekrutierten Personen gegen die betroffenen Eltern(teile) mit FH bildet die derzeitige Versorgungssituation in Deutschland recht gut ab. Zudem stellt es die aktuell bestverfügbare Datenbasis dar, um die Effekte einer Therapievorverlegung bewerten zu können. Positiv an dem Setting der Studie Luirink 2019 war zudem, dass die familiäre Verbindung der Kinder und Jugendlichen mit ihren Eltern nahelegt, dass bei diesem Vergleich geringere Unterschiede hinsichtlich des Lebensstils, der Ernährung und relevanter Umweltfaktoren sowie potenzieller genetischer Dispositionen auftreten als bei einem Vergleich der Prüfgruppe mit einer unabhängigen, nicht verwandten Vergleichspopulation. Aufgrund der fehlenden Informationen u. a. zu den Charakteristika und zur Therapie der elterlichen Kontrollgruppe sind die Ergebnisse der Studie jedoch nicht geeignet, um die berichteten Gruppenunterschiede ausreichend sicher quantifizieren oder übertragen zu können. In der breit angelegten Recherche wurden keine weiteren Studien identifiziert, die eine ähnliche Herangehensweise berichteten. Auch zukünftig sind keine Studienergebnisse erwartbar, die einen solchen Vergleich mit notwendigerweise ähnlich langer Nachbeobachtungsdauer in einem randomisierten Studiendesign untersuchen werden. Eine für die Vergleichsgruppe notwendige Therapieverzögerung ohne Statintherapie scheint aufgrund der vorhandenen Datenlage zur Wirksamkeit der Statine und der etablierten Behandlungsstandards nicht mehr realisierbar.

Bemerkenswert ist, dass in der Studie Luirink 2019 die von HeFH betroffenen 194 Kinder trotz Behandlung nicht die in manchen Leitlinien empfohlenen Zielwerte erreichten, dennoch aber eine so geringe Morbidität und Mortalität im Langzeitverlauf aufwiesen. In der 10- bzw. 20-Jahres-Nachuntersuchung lag der mittlere LDL-C-Wert bei 173 mg/dl [20] bzw. 161 mg/dl [18]; dies liegt deutlich über den LDL-C-Zielwerten von 55 bzw. 70 mg/dl, die bei sehr hohem bzw. hohem Risiko gemäß ESC-EAS-Dyslipidämie-Leitlinie von 2019 mindestens erreicht werden sollten [30]. Somit stützen die Ergebnisse der Luirink-Studie nicht den „Je-niedriger-desto-besser“-Ansatz, der in vielen Leitlinien propagiert wird, sondern legen im Gegenteil nahe, dass

eine feste mittlere Dosis eines Statins als Standardtherapie für die kardiovaskuläre Protektion ausreicht.

Datenlage zum FH-Screening in Deutschland

Im Zuge der Recherchen der Studien zur diagnostischen Güte wurden 2 Studien identifiziert, die ein FH-Screening in Deutschland untersuchen. In der laufenden VRONI-Studie [13,28], die Anfang 2021 startete, sollen insgesamt 50 000 bayerische Schulkinder zwischen 5 und 14 Jahren (insbesondere im Rahmen der Vorsorgeuntersuchungen U9 bis J1) auf erhöhte Cholesterinwerte getestet werden. Dabei erhalten die Kinder und Jugendlichen mit LDL-C-Werten > 130 mg/dl aus kapillaren oder venösen Blutentnahmen einen molekulargenetischen Test zur Verifizierung einer zugrunde liegenden Variante für FH. Personen mit LDL-C-Konzentrationen unter dem Schwellenwert werden nicht weiterverfolgt. Der Studie liegt somit ein VOPT-Design zugrunde, weshalb daraus keine Informationen zu Sensitivität und Spezifität gewonnen werden können. Abgesehen von Daten zum PPV und zur Rate gefundener Kinder mit FH wird sie damit gegenüber den in dieser Nutzenbewertung herangezogenen Studien erwartbar keine relevanten neuen Erkenntnisse zur diagnostischen Güte liefern können. Gemäß einem aktuellen Artikel [16], in dem auf einem Kongress vorgestellte Zwischenergebnisse zur VRONI-Studie zitiert werden, sind bislang mehr als 19 000 der avisierten 50 000 Kinder gescreent worden. Bei 7,2 % dieser 19 000 Kinder wurde demnach ein erhöhter LDL-C-Wert festgestellt und 222 Kinder (entspricht 1,1 % aller gescreenten Kinder) erhielten die Diagnose FH. Dies entspricht nach eigenen Berechnungen einem PPV von 15 bis 16 %, d. h., dass lediglich bei 15 bis 16 von 100 Kindern mit positivem Indextest in einem Screening wie für VRONI definiert (Schwellenwert LDL-C = 130 mg/dl) tatsächlich eine FH vorläge. Damit weichen diese vorläufigen Ergebnisse der VRONI-Studie deutlich von den Ergebnissen aus der Futema-Studie ab, in der bei deutlich höherem Schwellenwert (LDL-C ≥ 164 mg/dl) im Punktschätzer ein PPV von 100 % erzielt wurde. Bislang liegen keine Informationen aus der VRONI-Studie dazu vor, welche Konsequenzen ein erhöhter LDL-C-Wert bei Ausschluss von FH für die Betroffenen hat. Auch wenn die VRONI-Studie aufgrund ihres Designs für die vorliegende Nutzenbewertung keine direkte Relevanz aufweist, wären realistische Ergebnisse zu möglichen Screening-Konsequenzen hilfreich.

Für die Fr1dolin-Studie [12,31,32] wurden bereits die Ergebnisse zu mehr als 15 000 untersuchten Kindern aus Niedersachsen und Hamburg publiziert. In dieser Studie erfolgte das Screening bereits im Alter zwischen 2 und 6 Jahren (Median: 3,9 Jahre) anhand einer kapillaren Blutentnahme. Eine Überschreitung des LDL-C-Schwellenwerts von 135 mg/dl (entsprach somit der 95 %-Perzentile) fand sich bei etwa 5 % der untersuchten Kinder. Etwa 1 % der Kinder wies eine LDL-C-Konzentration von > 160 mg/dl (entsprach somit der 99 %-Perzentile) auf. Kinder mit LDL-C-Werten über 135 mg/dl erhielten eine zweite Messung des LDL-C. Bei erneuter Überschreitung des Schwellenwertes folgte eine Überweisung in eine pädiatrische Spezialambulanz für Lipiderkrankungen mit optionaler molekulargenetischer

Verifizierung der FH. Auch in dieser Studie wurden Kinder mit niedrigeren LDL-C-Konzentrationen unterhalb des Schwellenwerts nicht weiterverfolgt und genetisch untersucht. Informationen zur FH-Prävalenz oder zum PPV ließen sich daraus nicht ableiten. Aufgrund der nur optionalen und damit fehlenden systematischen Verifizierung mittels eines Gentests wurde die Studie für den vorliegenden Bericht nicht zur Bewertung eingeschlossen (siehe Abschnitt A6.3.3).

Diskussion von Schwellenwerten, der Bedeutung falsch-positiver Befunde und Überdiagnosen

In den für die vorliegende Bewertung herangezogenen Studien zur diagnostischen Güte wurden unterschiedliche Methoden zur Durchführung des Indextests gewählt (siehe Abschnitt 4.4). Während in Wald 2016 das Gesamtcholesterin als Bewertungsparameter herangezogen wurde, nutzten die Studienverantwortlichen in Futema 2017 die im Hinblick auf die Testgüte vorteilhafteren LDL-C-Werte zur Feststellung der FH. Wenn eine Screeningmaßnahme vor allem eine hohe Detektionsrate von Personen mit FH bieten soll, wäre für den Indextest ein tendenziell niedrigerer Schwellenwert zu wählen. Dies würde die Sensitivität und damit die Rate an richtig-positiven Befunden erhöhen. Allerdings ginge dies zwangsläufig einher mit einer höheren Rate an falsch-positiven Befunden und der Konfrontation von eigentlich nicht FH-betroffenen Personen mit der Verdachtsdiagnose einer schwerwiegenden genetisch bedingten Erkrankung mit deutlich erhöhtem kardiovaskulärem Krankheitsrisiko. Insbesondere in den Ergebnissen aus Futema 2017 zeigt sich, dass die Rate an falsch-positiven (FP) Befunden im Indextest maßgeblich von der Wahl des Schwellenwertes abhängt. So wurde für das Gesamtkollektiv für die Grenze von 141 mg/dl eine FP-Rate von 1 % berichtet, wohingegen diese Rate bei einem Schwellenwert von 164 mg/dl bei 0,1 % lag. Inwiefern die Kinder, die nicht von einer FH betroffen sind, davon „profitieren“ würden, dass sie im Rahmen eines Lipidscreenings auf erhöhte LDL-Cholesterinwerte aufmerksam gemacht werden würden, war nicht Gegenstand des vorliegenden Berichts. Ob für diese Kinder positive Aspekte wie ggf. daraus resultierende Ernährungs- und Lebensstilumstellungen oder negative Aspekte wie Labeling oder eine ggf. verminderte Lebensqualität überwiegen würden, wurde ebenfalls nicht untersucht.

Bei der Bewertung von falsch-negativen Befunden muss bedacht werden, dass diese in den Studien über die genetische FH-Diagnostik als Referenztest definiert werden, dass aber für die Therapiewirkung von Statinen letztlich nicht die Genetik, sondern das Lipidprofil maßgeblich ist. Dies kann bedeuten, dass die negativen Konsequenzen einer übersehenen HeFH weniger schwerwiegend sind als dies generell erwartbar wäre.

Weitestgehend unklar bleibt die Frage, inwieweit ein generelles Lipidscreening (inklusive genetischer Verifikation aller Verdachtsfälle) zu Überdiagnosen führen würde. Es erscheint unwahrscheinlich, dass Personen durch das Screening nach auffälligen Lipidprofilen eine FH-

Diagnose erhalten, die ihnen ohne Screening zu Lebzeiten keinerlei Probleme bereitet hätte. Denn zum einen tritt HeFH-assozierte kardiovaskuläre Morbidität meist schon bis zum mittleren Erwachsenenalter auf und zum anderen sind konkurrierende, nicht kardiovaskuläre Todesfälle vor dem mittleren Erwachsenenalter in Deutschland relativ selten. Da die FH mit ihren über 100 genetischen Varianten aber eine heterogene Erkrankung ist [24,33], lässt sich der durch Überdiagnosen verursachte mögliche Schaden eines generellen Lipid-Screenings nur schwer abschätzen.

Abschätzung der diagnostischen Folgen eines möglichen FH-Screenings in Deutschland

Da weder über die VRONI- noch über die Fr1dolin-Studie vollständige Daten zur diagnostischen Güte zu erwarten und beiden bislang keine verlässlichen Daten zur FH-Prävalenz in Deutschland zu entnehmen sind, kann nur mithilfe der Ergebnisse der beiden herangezogenen Studien Wald 2016 und Futema 2017 (siehe Abschnitt 4.4) anhand eines skizzierten Szenarios abgeschätzt werden, welche Folgen ein bundesweites, generelles FH-Screening insbesondere für die Detektion von Kindern mit HeFH nach sich ziehen könnte. Unter der Annahme einer tatsächlichen HeFH-Prävalenz von 1:300 bei Kindern im Alter zwischen 8 und 10 Jahren (mit Option auf eine zugelassene medikamentöse Therapie) und einer Sensitivität von 66,7 %, einer Spezifität von 100 % und einem PPV von 100 % (bei einem LDL-C-Schwellenwert von 164 mg/dl; Daten aus Futema 2017 [siehe Abschnitt 4.4.4]) ergäbe sich bei jährlich 693 000 Neugeborenen in Deutschland (Stand 2023 [34]) und vollständiger Teilnahme an dem FH-Screening folgende Konsequenz: Von insgesamt 2310 Kindern mit einer tatsächlich vorliegenden HeFH würden 1540 korrekt über einen LDL-C-Schwellenwert von 164 mg/dl identifiziert werden. Diese 1540 Kinder könnten bei einem PPV von 100 % auf das Testergebnis vertrauen und könnten unmittelbar mit einer leitliniengerechten Therapie beginnen.

Aufgrund der niedrigen Sensitivität von 66,7 % läge bei 770 Kindern hingegen ein falsch-negatives Ergebnis des Indextests vor – die vorliegende FH dieser Kinder bliebe unentdeckt. Ginge man vom ungünstigsten Fall aus und zieht für die Sensitivität die Untergrenze (20,8 %) des in Futema 2017 berichteten 95 %-KI heran, so würden im vorliegenden Szenario über den Indextest sogar nur 480 Kinder mit FH richtig detektiert werden – 1830 Kinder mit FH erhielten fälschlicherweise die Information, sehr wahrscheinlich nicht betroffen zu sein. Inwieweit dies in dem skizzierten Szenario für die Betroffenen mit FN-Befund ein Schadenspotenzial in sich birgt, das den möglichen Vorteil der korrekt klassifizierten Personen mit FH und die sehr hohe Spezifität übersteigt, kann nicht beurteilt werden. Würde – wie bereits an anderer Stelle beschrieben – der Schwellenwert des Testverfahrens bspw. auf 130 mg/dl oder 135 mg/dl abgesenkt, um die Sensitivität zu erhöhen, würde dies wiederum zu einer Steigerung von „Fehlalarmen“ führen, indem Kinder, die keine FH haben, fälschlicherweise einen positiven Verdachtsbefund erhielten. Würde dieser Weg für ein generelles Lipidscreening auf FH gewählt werden, wäre sicherzustellen, dass aus den dann flächendeckend verfügbaren

Lipidwerten keine Anreize entstehen, auch die Kinder mit Hyperlipidämien anderer Genese als „krank“ zu klassifizieren. Liegen die Informationen aber einmal vor, werden sie sehr wahrscheinlich dazu genutzt werden, durch eine Vielzahl an zusätzlichen Diagnosen bei möglicherweise nicht behandlungsbedürftigen Personen Ängste zu schüren oder damit eine Intervention – sei es nun eine Ernährungsberatung oder gar eine medikamentöse Therapie – zu begründen.

Kaskadenscreening als alternative Option

Die Alternative zu einem generellen Lipid-Screening im Kindes- oder Jugendalter besteht nicht allein darin, kein Screening anzubieten. In Deutschland gibt es mit den Gesundheitsuntersuchungen eine allgemein verfügbare Möglichkeit, Erwachsene mit FH zu identifizieren. Hierüber könnten weitere betroffene Familienmitglieder gefunden und behandelt werden – insbesondere auch Kinder und Jugendliche. Dieser Ansatz wird als Kaskadenscreening bezeichnet [35]. Die Ansprache weiterer möglicherweise betroffener Familienmitglieder kann hierbei durch die primär identifizierte Indexperson selbst erfolgen oder durch organisatorische Maßnahmen innerhalb des Gesundheitssystems unterstützt werden [1,36,37]. Erfolgreiches Kaskadenscreening wurde u. a. aus den Niederlanden berichtet [38,39], sodass dieser Ansatz derzeit in vielen Ländern implementiert und weiter optimiert wird [40,41]. Ein generelles Screening wird dagegen derzeit nur in einzelnen Staaten der Welt angeboten, z. B. in Slowenien [42].

Ein Kaskadenscreening bietet im Vergleich zu einem generellen Screening den Vorteil, dass insbesondere schwerer verlaufende FH-Subtypen identifiziert werden, weil Personen, deren Familienangehörige von einer besonders frühen oder besonders schweren Symptomatik betroffen sind, eher medizinische Versorgung erhalten und daher einem Kaskadenscreening ohne zusätzliche Einladung oder Erinnerung zugänglich sind. In ähnlicher Weise wäre auch die Therapie – auch dank erwartbar höherer Adhärenz – auf die besonders therapiebedürftigen Personen konzentriert. Beide Punkte sind wegen der Heterogenität der FH-Subtypen wichtig. Darüber hinaus könnte mit einem implementierten Kaskaden-Screening auch agil auf neue Erkenntnisse z. B. zum Behandlungsbeginn (jüngere Kinder?) oder zur Behandlungsintensität (neue Therapieoptionen?) reagiert werden, da der Screeningzeitpunkt nicht organisatorisch an das Alter der zu screenenden Personen gebunden ist. Ein bekannter Nachteil des Kaskadenscreening liegt darin, dass Personen mit HeFH nicht gefunden werden, wenn die Erkrankung nicht über Familienmitglieder bekannt ist, was dafür spräche, Risikogruppen für Gesundheitsuntersuchungen spezifisch anzusprechen. Auch müssen beim Kaskadenscreening Datenschutz und Autonomie besonders sorgfältig beachtet werden [43].

Im Falle der Einführung eines Kaskadenscreenings sollte hierzu eine Begleitevaluation von Beginn an geplant und implementiert werden (wobei frühere Projekte eine Orientierung bieten können, siehe z. B. [44]). Hierzu sollte die Datenerhebung in die Versorgung

eingebettet und dadurch einerseits vollzählig und mit einer Langzeitnachbeobachtung verbunden, andererseits auf die wichtigsten Zielgrößen konzentriert und dadurch möglichst aufwandsarm erfolgen. Neben den für das Kaskadenscreening an sich zu definierenden Forschungsfragen sollte als Teil der Evaluation eine versorgungsnahe RCT unter Verwendung dieser Datenerhebung geplant und eingebettet werden. Mit dieser sollte die offene Forschungsfrage des optimalen Therapiebeginns einer Statintherapie adressiert werden. Hierzu sollten auch die Überlegungen der Europäischen Kardiologischen Gesellschaft (ESC) zur Durchführung registerbasierter RCTs berücksichtigt werden [45]. Eine zusätzliche vergleichende Beobachtungsstudie für diejenigen Betroffenen, die (bzw. deren Eltern) einer Randomisierung nicht zustimmen, sollte ergänzend geplant und implementiert werden [46,47]. Schließlich sollte eine Zielgruppen-gerechte Information sowohl über das Kaskadenscreening selbst als auch die mit der Begleitevaluation adressierten Forschungsfragen ergänzt werden.

Insgesamt erscheint es auch unter Aufwandsgesichtspunkten sinnvoller, ein Kaskadenscreening, für das eine gewisse Evidenz vorliegt, mit durchdachter und zielgerichteter Begleitevaluation zu implementieren, als ein generelles Lipidscreening, mit oder ohne Begleitevaluation, das durch die vorhandene Evidenz nicht ausreichend gestützt wäre.

6 Fazit

Auf Basis der vorliegenden Evidenz lässt sich kein Anhaltspunkt für einen Nutzen eines generellen laboranalytischen Lipidscreenings zur Früherkennung einer familiären Hypercholesterinämie bei Kindern und Jugendlichen ableiten. Vergleichende Interventionsstudien zur Screeningkette liegen nicht vor. Für den Vergleich eines früheren mit einem späteren Therapiebeginn (Therapie mit einer fixen, mittleren Statindosis) lässt sich zwar ein Anhaltspunkt für einen Nutzen einer solchen Therapie ableiten. Die zugrunde liegende Kohortenstudie ist jedoch nicht nur mit erheblichen Verzerrungsrisiken behaftet, sondern lässt aufgrund der Selektion eines Hochrisikokollektivs innerhalb der Gruppe der Menschen mit familiärer Hypercholesterinämie keine Aussagen für ein generelles Lipidscreening zu. Zur diagnostischen Güte der Cholesterin-Blutwerte, gemessen am genetischen Referenzstandard, liegen geeignete Studien vor. Diese lassen bei geringer Fallzahl von Betroffenen eine potenziell niedrige Sensitivität (im ungünstigsten Fall ca. 20 %) erkennen.

Aufgrund des o. g. Ergebnisses der Kohortenstudie zur Statintherapie lässt sich ableiten, dass eine Identifikation von Kindern und Jugendlichen mit familiärer Hypercholesterinämie und hohem Risiko für ein frühzeitig auftretendes Ereignis grundsätzlich sinnvoll ist, da eine dann initiierte Statintherapie das Risiko für ein kardiovaskuläres Ereignis reduzieren kann. Es sollte daher die Einführung eines Kaskadenscreenings, ausgehend von betroffenen Familienmitgliedern (insbesondere Eltern), erwogen werden, zumal auch die in der Kohortenstudie untersuchten Kinder über diesen Weg rekrutiert wurden. Im Falle einer Einführung eines Kaskadenscreening sollte dies durch eine zielgerichtete, pragmatische und in die Versorgung aufwandsarm eingebettete Evaluation begleitet werden. Teil dieser Evaluation sollte auch eine versorgungsnahe vergleichende Studie sein, die die noch offene Forschungsfrage eines optimalen Zeitpunkts für den Beginn einer Statintherapie adressiert. Der vorliegende Rapid Report skizziert erste Überlegungen zu einer solchen Begleitevaluation.

Details des Berichts

A1 Projektverlauf

A1.1 Zeitlicher Verlauf des Projekts

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 22.02.2024 das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Bewertung eines Screenings zur Früherkennung einer familiären Hypercholesterinämie bei Kindern und Jugendlichen beauftragt.

In die Bearbeitung des Projekts wurden externe Sachverständige eingebunden.

Auf Basis der Projektskizze wurde ein Rapid Report erstellt. Dieser Bericht wurde an den G-BA übermittelt und 4 Wochen später auf der Website des IQWiG veröffentlicht.

A1.2 Spezifizierungen und Änderungen im Projektverlauf

Rapid Report im Vergleich zur Projektskizze

Neben redaktionellen Änderungen ergaben sich folgende Spezifizierungen oder Änderungen im Rapid Report.

- Zur Bewertung des Therapiebeginns wurden ausschließlich Studien eingeschlossen, in denen die Kontrollgruppe mindestens 5 Jahre später mit der Therapie begann (z. B. Beginn im Kindes- vs. Jugendalter oder Jugend- vs. Erwachsenenalter). Dies sollte gewährleisten, dass ein ausreichender zeitlicher Mindestabstand zum Vergleich eines früheren versus einen späteren Therapiebeginn gegeben ist.
- Zur Bewertung des Therapiebeginns wurden auch retrospektive vergleichende Kohortenstudien (ggf. mit nicht zeitlich paralleler Kontrollgruppe) eingeschlossen. Eine positive Aussage zum Nutzen der Therapievorverlegung war hierbei nur möglich, wenn die vorliegenden Effekte so groß waren, dass sie sich nicht allein durch die Einwirkung von Störgrößen erklären ließen (dramatischer Effekt).

A2 Methodik gemäß Projektskizze

Die folgenden Abschnitte geben den Wortlaut der Berichtsmethodik aus dem Berichtsplan wieder. Über diese Methodik hinausgehende Spezifizierungen oder Änderungen der Methoden im Projektverlauf werden in Abschnitt A1.2 erläutert. Im folgenden Text wird an den entsprechenden Stellen auf diesen Abschnitt verwiesen.

Diese Bewertung wird auf Grundlage der Allgemeinen Methoden 7.0 [48] erstellt.

Der Nutzen eines generellen, laboranalytischen Lipidscreenings zur Früherkennung einer FH kann auf 2 Wegen bewertet werden. Diese Herangehensweisen anhand von Teilfragestellungen werden im Folgenden beschrieben.

Nutzenbewertung anhand von vergleichenden Interventionsstudien der Screeningkette

Der Nutzen von Screeningmaßnahmen lässt sich anhand von prospektiv geplanten vergleichenden Interventionsstudien mit einer (idealerweise randomisierten) Zuteilung von Personen zu einer Strategie mit beziehungsweise ohne Anwendung der Screeningmaßnahme wie auch anhand von vergleichenden Kohortenstudien der gesamten Screeningkette und der Betrachtung patientenrelevanter Endpunkte bewerten [48]. In solchen Studien erhalten die Kinder und Jugendlichen in der Kontrollgruppe kein generelles, laboranalytisches Lipidscreening. Die der Interventionsgruppe zugeteilten Kinder und Jugendlichen erhalten ein generelles, laboranalytisches Lipidscreening zur Früherkennung der FH, und ihnen werden entsprechend dem Untersuchungsergebnis des Screenings gegebenenfalls eine diagnostische Abklärung und Therapie zugewiesen.

Nutzenbewertung anhand von vergleichenden Interventionsstudien zum Therapiebeginn und Studien zur Bewertung der diagnostischen Güte

Liegen vergleichende Interventionsstudien der Screeningkette für die Nutzenbewertung nicht oder in nicht ausreichender Quantität und Qualität vor, kann eine Bewertung der einzelnen Bausteine der Screeningkette erfolgen. Für die Nutzenbewertung wird der Nutzen eines früheren gegenüber einem späteren Therapiebeginn erfasst, die diagnostische Güte untersucht und gesundheitsbezogene Konsequenzen für falsch-positive, richtig-positive, falsch-negative sowie richtig-negative Befunde gegenübergestellt. Der Nutzen des Screenings kann dadurch abgeleitet werden, dass ein früherer gegenüber einem späteren Therapiebeginn einen Nutzen zeigt und gleichzeitig der Screeningtest eine hinreichende diagnostische Güte aufweist (Linked-Evidence-Ansatz). Dazu werden vergleichende Interventionsstudien zum Therapiebeginn und Studien zur diagnostischen Güte herangezogen.

A2.1 Kriterien für den Einschluss von vergleichenden Interventionsstudien der Screeningkette

A2.1.1 Population

In die Bewertung werden Studien mit Kindern und Jugendlichen (< 18 Jahre) aufgenommen.

A2.1.2 Prüf- und Vergleichsintervention

Die zu prüfende Intervention bildet das generelle, laboranalytische Lipidscreening zur Früherkennung einer FH. Als Vergleichsintervention gilt kein (bzw. kein generelles, laboranalytisches Lipid-)Screening zur Früherkennung einer FH.

Die in den Studien der Screeningkette angewendeten Diagnoseverfahren müssen auf den Versorgungskontext in Deutschland übertragbar sein. Die Therapieoptionen und die Maßnahmen, die sich an ein positives Testergebnis anschließen, müssen auf die in Deutschland etablierten Maßnahmen und Therapiemethoden übertragbar sein (siehe Kapitel 1). Die Anwendung der in den Studien eingesetzten Arzneimittel muss im Rahmen des für Deutschland gültigen Zulassungsstatus erfolgen.

A2.1.3 Patientenrelevante Endpunkte

Für die Untersuchung werden folgende patientenrelevante Endpunkte betrachtet:

- Mortalität (insbesondere Gesamt mortalität und kardiovaskuläre Mortalität)
- Morbidität (insbesondere kardiovaskuläre Ereignisse wie z. B. Myokardinfarkt und Schlaganfall)
- (schwerwiegende) unerwünschte Ereignisse
- gesundheitsbezogene Lebensqualität

A2.1.4 Studientypen

Randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) sind, sofern sie methodisch adäquat und der jeweiligen Fragestellung angemessen durchgeführt wurden, mit der geringsten Ergebnisunsicherheit behaftet. Sie liefern daher die zuverlässigsten Ergebnisse für die Bewertung des Nutzens einer medizinischen Intervention.

Für den zu erstellenden Bericht werden in erster Linie RCTs als relevante wissenschaftliche Informationsquelle in die Nutzenbewertung einfließen. Falls keine RCTs in ausreichender Zahl und / oder Qualität vorliegen, werden schrittweise auch Studien einer niedrigeren Evidenzstufe eingeschlossen:

- 1) RCTs,
- 2) quasirandomisierte kontrollierte Studien,
- 3) prospektive vergleichende Kohortenstudien.

Dabei erfolgt der Einschluss von nicht randomisierten vergleichenden Studien ausschließlich bei adäquater Confounderkontrolle. Eine adäquate Confounderkontrolle liegt vor, wenn das Problem einer möglichen Strukturungleichheit bei der Planung und Auswertung der entsprechenden Studien berücksichtigt wurde. Hierfür müssen Daten zu wesentlichen Basischarakteristika aller verglichenen Gruppen verfügbar sein, um den Einfluss wichtiger Confounder abschätzen zu können. Erforderlich sind hierfür Daten mindestens zu folgenden Confoundern: Alter und Geschlecht.

A2.1.5 Studiendauer

Eingeschlossen werden Studien mit einer Mindestdauer der Nachbeobachtung nach Beginn der Therapie von 12 Monaten.

A2.1.6 Publikationssprache

Die Publikation muss in deutscher oder englischer Sprache verfasst sein.

A2.1.7 Tabellarische Darstellung der Kriterien für den Studieneinschluss

In der folgenden Tabelle sind die Kriterien aufgelistet, die Studien erfüllen müssen, um in die Bewertung eingeschlossen zu werden.

Tabelle 2: Übersicht über die Kriterien für den Studieneinschluss (vergleichende Interventionsstudien der Screeningkette)

Einschlusskriterien	
INS1	Kinder und Jugendliche (siehe auch Abschnitt A2.1.1)
INS2	Prüfintervention: generelles, laboranalytisches Lipidscreening zur Früherkennung einer FH (siehe auch Abschnitt A2.1.2)
INS3	Vergleichsintervention: kein (bzw. kein generelles, laboranalytisches Lipid-)Screening zur Früherkennung einer FH (siehe auch Abschnitt A2.1.2)
INS4	patientenrelevante Endpunkte wie in Abschnitt A2.1.3 formuliert
INS5	Studientypen: RCTs, quasirandomisierte kontrollierte Studien, prospektive vergleichende Kohortenstudien (siehe auch Abschnitt A2.1.4)
INS6	Studiendauer: mindestens 12 Monate nach Therapiebeginn (siehe auch Abschnitt A2.1.5)
INS7	Publikationssprache: Deutsch oder Englisch
INS8	Vollpublikation verfügbar ^a
<p>a. Als Vollpublikation gilt in diesem Zusammenhang auch ein Studienbericht gemäß ICH E3 [49] oder ein Bericht über die Studie, der den Kriterien des CONSORT- [50], TREND- [51] oder STROBE-Statements [52] genügt und eine Bewertung der Studie ermöglicht, sofern die in diesen Dokumenten enthaltenen Informationen zur Studienmethodik und zu den Studienergebnissen nicht vertraulich sind.</p> <p>CONSORT: Consolidated Standards of Reporting Trials; FH: familiäre Hypercholesterinämie; ICH: International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use; INS: Interventionsstudien der Screeningkette; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; STROBE: Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology; TREND: Transparent Reporting of Evaluations with Nonrandomized Designs</p>	

A2.2 Kriterien für den Einschluss von vergleichenden Interventionsstudien zum Therapiebeginn

Studien, die einen Vergleich eines früheren versus einen späteren Therapiebeginn ermöglichen, werden im Rahmen des vorliegenden Berichts systematisch recherchiert und ausgewertet, wenn vergleichende Interventionsstudien der Screeningkette nicht oder in nicht ausreichender Quantität und Qualität vorliegen.

A2.2.1 Population

In die Bewertung werden Studien mit Betroffenen mit bestätigter FH-Diagnose aufgenommen. In der Interventionsgruppe müssen dies Kinder und / oder Jugendliche (< 18 Jahre) sein. Für die Betroffenen der Kontrollgruppe gilt keine Altersbeschränkung. Dem liegt zugrunde, dass in der aktuellen Versorgungsrealität eine FH häufig erst im Erwachsenenalter diagnostiziert und die Behandlung in Konsequenz auch häufig erst im Erwachsenenalter initiiert wird.

Zu diesem Vorgehen gab es eine Spezifizierung im Projektverlauf (siehe Abschnitt A1.2).

A2.2.2 Prüf- und Vergleichsintervention

Die zu prüfende Intervention bildet ein früherer Therapiebeginn. Als Vergleichsintervention gilt ein späterer Therapiebeginn. Die für diese Fragestellung relevante Therapie besteht in erster Linie aus der Gabe von Statinen.

Die in den Studien zum Therapiebeginn angewendeten Diagnose- und Abklärungsverfahren müssen auf den Versorgungskontext in Deutschland übertragbar sein. Die Therapien und die Maßnahmen, die sich an die Diagnosestellung anschließen, müssen auf die in Deutschland etablierten Maßnahmen und Therapien übertragbar sein. Die Anwendung der in den Studien eingesetzten Arzneimittel muss im Rahmen des für Deutschland gültigen Zulassungsstatus erfolgen.

A2.2.3 Patientenrelevante Endpunkte

Für die Untersuchung werden die unter Abschnitt A2.1.3 genannten patientenrelevanten Endpunkte betrachtet.

A2.2.4 Studientypen

Für die Untersuchung werden die unter Abschnitt A2.1.4 genannten Studientypen betrachtet.

Zu diesem Vorgehen gab es eine Spezifizierung im Projektverlauf (siehe Abschnitt A1.2).

A2.2.5 Studiendauer

Eingeschlossen werden Studien mit einer Mindestdauer der Nachbeobachtung nach Beginn der Therapie von 12 Monaten.

A2.2.6 Publikationssprache

Die Publikation muss in deutscher oder englischer Sprache verfasst sein.

A2.2.7 Publikationsjahr

Statine werden als Medikamente der ersten Wahl empfohlen (siehe Kapitel 1). Da die ersten zulassungsbegründenden Studien zur Anwendung von Statinen bei Kindern und Jugendlichen im Jahr 1996 erschienen [53], werden ausschließlich Studien betrachtet, die seit dem Jahr 1995 publiziert wurden.

A2.2.8 Tabellarische Darstellung der Kriterien für den Studieneinschluss

In der folgenden Tabelle sind die Kriterien aufgelistet, die Studien erfüllen müssen, um in die Bewertung eingeschlossen zu werden.

Tabelle 3: Übersicht über die Kriterien für den Studieneinschluss (vergleichende Interventionsstudien zum Therapiebeginn)

Einschlusskriterien	
INT1	Betroffene mit bestätigter FH-Diagnose; Interventionsgruppe: Kinder und / oder Jugendliche; Kontrollgruppe: keine Altersbeschränkung (siehe auch Abschnitt A2.2.1)
INT2	Prüfintervention: frühere Behandlung (siehe auch Abschnitt A2.2.2)
INT3	Vergleichsintervention: spätere Behandlung (siehe auch Abschnitt A2.2.2)
INT4	patientenrelevante Endpunkte wie in Abschnitt A2.1.3 formuliert
INT5	Studientypen: RCTs, quasirandomisierte kontrollierte Studien, prospektive vergleichende Kohortenstudien (siehe auch Abschnitt A2.1.4)
INT6	Studiendauer: mindestens 12 Monate nach Therapiebeginn (siehe auch Abschnitt A2.2.5)
INT7	Publikationssprache: Deutsch oder Englisch
INT8	Publikationsjahr: publiziert seit dem Jahr 1995
INT9	Vollpublikation verfügbar ^a
a. Als Vollpublikation gilt in diesem Zusammenhang auch ein Studienbericht gemäß ICH E3 [49] oder ein Bericht über die Studie, der den Kriterien des CONSORT- [50], TREND- [51] oder STROBE-Statements [52] genügt und eine Bewertung der Studie ermöglicht, sofern die in diesen Dokumenten enthaltenen Informationen zur Studienmethodik und zu den Studienergebnissen nicht vertraulich sind.	
CONSORT: Consolidated Standards of Reporting Trials; FH: familiäre Hypercholesterinämie; ICH: International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use; INT: Interventionsstudien zum Therapiebeginn; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; STROBE: Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology; TREND: Transparent Reporting of Evaluations with Nonrandomized Designs	

A2.3 Kriterien für den Einschluss von Studien zur diagnostischen Güte

Sollte sich aus den Interventionsstudien zum Therapiebeginn eine positive Aussage zum Nutzen eines früheren Therapiebeginns ergeben, werden im Rahmen des vorliegenden Berichts auch Studien zur diagnostischen Güte zur Nutzenbewertung herangezogen.

Sollte sich keine positive Aussage zum Nutzen eines früheren Therapiebeginns ergeben, wird in diesem Bericht dennoch ergänzend die diagnostische Güte betrachtet, um dem im Auftrag adressierten Informationsbedürfnis hinsichtlich relevanter Testgütekriterien (inkl. zugrunde liegender Cut-off-Werte) nachzukommen. Die Charakteristika und Einschlusskriterien für die Studien werden im Folgenden beschrieben.

A2.3.1 Population

In die Bewertung werden Studien mit Kindern und Jugendlichen (< 18 Jahre) aufgenommen.

A2.3.2 Indextest

Als Indextest betrachtet werden alle in den Studien verwendeten laboranalytischen Testverfahren zur Lipid-Testung auf FH unter Verwendung von Kapillarblut oder einer venösen

Blutprobe. Die laboranalytische Methodik und die dazugehörigen Spezifikationen für den Test zur Unterscheidung positiver und negativer Ergebnisse müssen prospektiv festgelegt worden sein. Die Testentwicklung und -validierung muss an voneinander unabhängigen Stichproben durchgeführt worden sein.

A2.3.3 Referenztest

Als Referenztest werden molekulargenetische Analysen akzeptiert. Bei unauffälligem Befund im Indextest kann alternativ auch die Nachbeobachtung akzeptiert werden.

A2.3.4 Zielgrößen

Eingeschlossen werden Studien, aus denen Daten zur Berechnung der diagnostischen Güte im Hinblick auf die Entdeckung einer FH ableitbar sind.

A2.3.5 Studientypen

Um die diagnostische Güte des Indextests zur Erkennung der FH möglichst unverzerrt bestimmen zu können, soll eine Gruppe von Kindern und Jugendlichen, die zu einem bestimmten Zeitpunkt prospektiv rekrutiert und gescreent wurde, zeitnah (Querschnittsdesign) mit dem Referenzstandard (nach-)untersucht beziehungsweise bei unauffälligem Befund im Indextest nachbeobachtet werden (siehe Abschnitt A2.3.3). Dabei sind ein konsekutiver, das heißt nicht selektiver Einschluss der Kinder und Jugendlichen und die Dokumentation der fehlenden Werte notwendig.

Ist die Datenlage aus Studien, die sowohl positive als auch negative Ergebnisse im Indextest mit dem Referenztest direkt überprüfen (komplette Verifikation), unzureichend, können Studien im Verification-of-only-positive-Testers(VOPT)-Design herangezogen werden. Dabei werden alle positiven Ergebnisse im Indextest mit dem Referenztest untersucht [54] und es können Aussagen zum positiven prädiktiven Wert (PPV) als Maß der diagnostischen Güte getroffen werden. Eine Bewertung der testnegativen Fälle und damit eine Bestimmung der Sensitivität oder Spezifität des Tests ist mit solchen Studien nicht möglich.

Es erfolgt eine Beschränkung auf Studien mit mehr als 1000 Teilnehmenden.

A2.3.6 Studiendauer

Hinsichtlich der Studiendauer besteht keine Einschränkung.

A2.3.7 Publikationssprache

Die Publikation muss in deutscher oder englischer Sprache verfasst sein.

A2.3.8 Publikationsjahr

Aufgrund einer sehr großen zu erwartenden Anzahl potenziell relevanter Studien werden ausschließlich solche betrachtet, die seit dem Jahr 2000 publiziert wurden.

A2.3.9 Tabellarische Darstellung der Kriterien für den Studieneinschluss

In der folgenden Tabelle sind die Kriterien aufgelistet, die Studien erfüllen müssen, um in die Bewertung eingeschlossen zu werden.

Tabelle 4: Übersicht über die Kriterien für den Studieneinschluss (Studien zur diagnostischen Güte)

Einschlusskriterien	
D1	Kinder und Jugendliche (siehe auch Abschnitt A2.3.1)
D2	Indextest: laboranalytischer Lipid-Test zur Detektion einer FH unter Verwendung von Kapillarblut oder einer venösen Blutprobe (siehe auch Abschnitt A2.3.2)
D3	Referenztest: molekulargenetische Analysen; Nachbeobachtung (siehe auch Abschnitt A2.3.3)
D4	Zielgrößen: personenbezogene Daten zur diagnostischen Güte (siehe Abschnitt A2.3.4)
D5	Studientypen: prospektive diagnostische Querschnitts- und Kohortenstudien; > 1000 Teilnehmende (siehe auch Abschnitt A2.3.5)
D6	Publikationssprache: Deutsch oder Englisch
D7	Publikationsjahre: publiziert seit dem Jahr 2000
D8	Vollpublikation verfügbar ^a
a. Als Vollpublikation gilt in diesem Zusammenhang auch ein Bericht über die Studie, der den Kriterien des STARD- [55] oder STROBE-Statements [52] genügt und eine Bewertung der Studie ermöglicht, sofern die in diesen Dokumenten enthaltenen Informationen zur Studienmethodik und zu den Studienergebnissen nicht vertraulich sind.	
FH: familiäre Hypercholesterinämie; STARD: Standards for the Reporting of Diagnostic Accuracy Studies; STROBE: Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology	

A2.4 Einschluss von Studien, die die vorgenannten Kriterien nicht vollständig erfüllen

Für die Einschlusskriterien INS1, INT1 und D1 (Population), INS2, INT2 und D2 (Prüfintervention, bezogen auf die Interventionsgruppe der Studie beziehungsweise Indextest bei Diagnosestudien) und INS3 und INT3 (Vergleichsintervention, bezogen auf die Vergleichsgruppe der Studie) reicht es aus, wenn bei mindestens 80 % der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten diese Kriterien erfüllt sind. Liegen für solche Studien Subgruppenanalysen für Patientinnen und Patienten vor, die die Einschlusskriterien erfüllen, wird auf diese Analysen zurückgegriffen. Studien, bei denen die Einschlusskriterien INS1, INT1 beziehungsweise D1, INS2, INT2 beziehungsweise D2 und INS3 beziehungsweise INT3 bei weniger als 80 % erfüllt sind, werden nur dann eingeschlossen, wenn Subgruppenanalysen für Patientinnen und Patienten vorliegen, die die Einschlusskriterien erfüllen.

A2.5 Informationsbeschaffung

A2.5.1 Fokussierte Informationsbeschaffung von systematischen Übersichten

Parallel zur Erstellung der Projektskizze erfolgte eine Recherche nach systematischen Übersichten in MEDLINE (umfasst auch die Cochrane Database of Systematic Reviews), der International Health Technology Assessment (HTA) Database sowie auf den Websites des National Institute for Health and Care Excellence (NICE) und der Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ).

Die Suche fand am 21.02.2024 statt. Die Suchstrategien für die Suche in bibliografischen Datenbanken finden sich in Abschnitt A8.1. Die Selektion erfolgte durch 1 Person und wurde anschließend von einer 2. Person überprüft. Diskrepanzen wurden durch Diskussion zwischen beiden aufgelöst.

Es wird je Teilfragestellung geprüft, ob mindestens 1 hochwertige und aktuelle systematische Übersicht infrage kommt, deren Informationsbeschaffung als Grundlage verwendet werden kann (im Folgenden: Basis-SÜ). Dafür erfolgt eine Bewertung der Qualität der Informationsbeschaffung dieser systematischen Übersicht(en). Kann mindestens eine diesbezüglich hochwertige und aktuelle Basis-SÜ identifiziert werden, werden die zugrunde liegenden Studien beziehungsweise Dokumente von 1 Person auf ihre Relevanz für die vorliegende Bewertung geprüft und das Ergebnis von einer 2. Person überprüft. Bewertungen der eingeschlossenen Studien oder die Datenextraktion werden nicht übernommen.

Die finale Entscheidung, ob und, wenn ja, welche systematische(n) Übersicht(en) als Basis-SÜ für die verschiedenen Teilfragestellungen herangezogen werden, erfolgt im Zuge der Fertigstellung der Projektskizze anhand der darin festgelegten Kriterien. In jedem Fall werden die Referenzlisten der identifizierten systematischen Übersichten hinsichtlich relevanter Primärstudien gesichtet (siehe Abschnitt A2.5.2).

A2.5.2 Umfassende Informationsbeschaffung von Studien

Für die umfassende Informationsbeschaffung wird eine systematische Recherche nach relevanten Studien beziehungsweise Dokumenten durchgeführt.

Für den Fall, dass mindestens eine systematische Übersicht als Basis-SÜ für die Informationsbeschaffung verwendet werden kann (siehe Abschnitt A2.5.1), wird diese für die Informationsbeschaffung von Studien für den von der Übersicht abgedeckten Zeitraum herangezogen. Dieser Teil der Informationsbeschaffung wird ergänzt um eine systematische Recherche nach relevanten Studien beziehungsweise Dokumenten für den nicht von der Übersicht abgedeckten Zeitraum.

Für den Fall, dass für eine Teilfragestellung keine Basis-SÜ identifiziert werden kann, findet eine systematische Recherche für den gesamten relevanten Zeitraum statt.

Folgende primäre und weitere Informationsquellen sowie Suchtechniken werden dabei berücksichtigt:

Primäre Informationsquellen

- bibliografische Datenbanken
 - MEDLINE
 - Embase
 - Cochrane Central Register of Controlled Trials
- Studienregister
 - U.S. National Institutes of Health. ClinicalTrials.gov
 - World Health Organization. International Clinical Trials Registry Platform Search Portal
 - European Medicines Agency. EU Clinical Trials Register
 - European Medicines Agency. Clinical Trials Information System

Aufgrund der separaten Suchen in ClinicalTrials.gov und im EU Clinical Trials Registry, werden aus dem Suchergebnis des International Clinical Trials Registry Platform Search Portal Einträge dieser beiden Register entfernt.

Weitere Informationsquellen und Suchtechniken

- Anwendung weiterer Suchtechniken
 - Sichten von Referenzlisten identifizierter systematischer Übersichten
- Autorenanfragen

A2.5.3 Anwendung von Limitierungen auf Datenbankebene

Fokussierte Informationsbeschaffung von systematischen Übersichten

Die Suchen wurden auf das Publikationsdatum ab Januar 2019 eingeschränkt. Die MEDLINE-Suchstrategie enthält Limitierungen auf deutsch- und englischsprachige Publikationen sowie auf Humanstudien.

Umfassende Informationsbeschaffung von Studien

Für Interventionsstudien der Screeningkette sind keine zeitlichen Einschränkungen vorgesehen. Die Suchen nach Studien zum Therapiebeginn werden auf das Publikationsdatum ab Januar 1995 eingeschränkt. Die Suchen nach Studien zur diagnostischen Güte werden auf

das Publikationsdatum ab Januar 2000 eingeschränkt. Sollte die jeweilige Informationsbeschaffung auf Grundlage einer Basis-SÜ erfolgen, wird eine entsprechende zeitliche Einschränkung in Betracht gezogen (siehe Abschnitt A2.5.2).

Mit den Suchstrategien werden folgende Publikationstypen ausgeschlossen: Kommentare (MEDLINE) und Editorials (MEDLINE, Embase), da diese i. d. R. keine Studien enthalten [56], sowie Conference Abstracts und Conference Reviews (Embase). Außerdem enthalten die Suchstrategien Limitierungen auf deutsch- und englischsprachige Publikationen sowie auf Humanstudien (MEDLINE, Embase). In der Embase-Suche werden MEDLINE-Datensätze und in der Suche im Cochrane Central Register of Controlled Trials Einträge aus Studienregistern ausgeschlossen.

A2.5.4 Selektion relevanter Studien aus der umfassenden Informationsbeschaffung

Selektion relevanter Studien bzw. Dokumente aus den Ergebnissen der bibliografischen Datenbanken

Duplikate werden mithilfe des Literaturverwaltungsprogrammes EndNote entfernt. Die in bibliografischen Datenbanken identifizierten Treffer werden in einem 1. Schritt anhand ihres Titels und, sofern vorhanden, Abstracts in Bezug auf ihre potenzielle Relevanz bezüglich der Einschlusskriterien (siehe Tabelle 2, Tabelle 3 und Tabelle 4) bewertet. Als potenziell relevant erachtete Dokumente werden in einem 2. Schritt anhand ihres Volltextes auf Relevanz geprüft. Beide Schritte erfolgen durch 2 Personen unabhängig voneinander. Diskrepanzen werden durch Diskussion zwischen den beiden aufgelöst.

Selektion relevanter Studien bzw. Dokumente aus weiteren Informationsquellen

Die Rechercheergebnisse aus den folgenden Informationsquellen werden von 2 Personen unabhängig voneinander in Bezug auf ihre Relevanz bewertet:

- Studienregister

Die Rechercheergebnisse aus den darüber hinaus berücksichtigten Informationsquellen werden von 1 Person auf Studien gesichtet. Die identifizierten Studien werden dann auf ihre Relevanz geprüft. Der gesamte Prozess wird anschließend von einer 2. Person überprüft. Diskrepanzen werden durch Diskussion zwischen den beiden aufgelöst.

A2.6 Informationsbewertung und -synthese

A2.6.1 Darstellung der Einzelstudien

A2.6.1.1 Darstellung der Einzelstudien (vergleichende Interventionsstudien)

Alle für die Nutzenbewertung notwendigen Informationen werden aus den Unterlagen zu den eingeschlossenen Studien in standardisierte Tabellen extrahiert. Die Ergebnisse zu den in den Studien berichteten patientenrelevanten Endpunkten werden im Bericht beschrieben.

Je Endpunkt wird vorzugsweise der späteste Messzeitpunkt dargestellt.

Die relevanten Ergebnisse werden endpunktspezifisch pro Studie auf ihr jeweiliges Verzerrungspotenzial überprüft. Anschließend werden die Informationen zusammengeführt und analysiert. Wenn möglich werden über die Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien hinaus die in den Abschnitten A2.6.3 bis A2.6.5 beschriebenen Verfahren eingesetzt.

Ergebnisse fließen in der Regel nicht in die Nutzenbewertung ein, wenn diese auf weniger als 70 % der in die Auswertung einzuschließenden Patientinnen und Patienten basieren, das heißt, wenn der Anteil der Patientinnen und Patienten, die nicht in der Auswertung berücksichtigt werden, größer als 30 % ist.

Die Ergebnisse werden auch dann nicht in die Nutzenbewertung einbezogen, wenn der Unterschied der Anteile nicht berücksichtigter Patientinnen und Patienten zwischen den Gruppen größer als 15 Prozentpunkte ist.

A2.6.1.2 Darstellung der Einzelstudien (Studien zur diagnostischen Güte)

Alle für die Bewertung der diagnostischen Güte notwendigen Informationen werden aus den Unterlagen zu den eingeschlossenen Studien in standardisierte Tabellen extrahiert. Die Ergebnisse zu den in den Studien berichteten Zielgrößen werden im Bericht beschrieben.

Die relevanten Ergebnisse werden endpunktspezifisch pro Studie auf ihr jeweiliges Verzerrungspotenzial und ihre Übertragbarkeit überprüft. Anschließend werden die Informationen zusammengeführt und analysiert. Wenn möglich werden über die Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien hinaus die in den Abschnitten A2.6.3 bis A2.6.5 beschriebenen Verfahren eingesetzt.

Ergebnisse fließen in der Regel nicht in die Nutzenbewertung ein, wenn diese auf weniger als 70 % der in die Auswertung einzuschließenden Patientinnen und Patienten basieren, das heißt, wenn der Anteil der Patientinnen und Patienten, die nicht in der Auswertung berücksichtigt werden, größer als 30 % ist.

A2.6.2 Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse

A2.6.2.1 Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse (vergleichende Interventionsstudien)

Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse wird endpunktspezifisch für jede in die Nutzenbewertung eingeschlossene Studie bewertet. Dazu werden insbesondere folgende endpunktübergreifende (A) und endpunktspezifische (B) Kriterien systematisch extrahiert und bewertet:

A: Kriterien für die endpunktübergreifende Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse

- Erzeugung der Randomisierungssequenz (bei randomisierten Studien)
- Verdeckung der Gruppenzuteilung (bei randomisierten Studien)
- zeitliche Parallelität der Gruppen (bei nicht randomisierten kontrollierten Studien)
- Vergleichbarkeit der Gruppen beziehungsweise Berücksichtigung prognostisch relevanter Faktoren (bei nicht randomisierten kontrollierten Studien)
- Verblindung der Patientin oder des Patienten sowie der behandelnden Personen (bei randomisierten Studien)
- ergebnisunabhängige Berichterstattung

B: Kriterien für die endpunktspezifische Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse

- Verblindung der Endpunktterheber
- Umsetzung des Intention-to-treat(ITT)-Prinzips
- ergebnisunabhängige Berichterstattung

Für die Ergebnisse randomisierter Studien wird das Verzerrungspotenzial zusammenfassend als niedrig oder hoch eingestuft. Wird bereits hinsichtlich der unter (A) aufgeführten Kriterien ein endpunktübergreifend hohes Verzerrungspotenzial festgestellt, gilt dieses damit für alle Ergebnisse aller Endpunkte als hoch, unabhängig von der Bewertung endpunktspezifischer Aspekte. Andernfalls finden anschließend die unter (B) genannten Kriterien pro Endpunkt Berücksichtigung.

Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse nicht randomisierter vergleichender Studien wird aufgrund der fehlenden Randomisierung zusammenfassend grundsätzlich als hoch bewertet.

A2.6.2.2 Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse (Studien zur diagnostischen Güte)

Die Bewertung des Verzerrungspotenzials und der Übertragbarkeit der Studien zur diagnostischen Güte erfolgt auf Basis des Instruments QUADAS-2 (Quality Assessment of Diagnostic Accuracy Studies) [57]. Das Verzerrungspotenzial von Studien zur diagnostischen Güte wird als niedrig oder hoch eingestuft.

A2.6.3 Metaanalysen

A2.6.3.1 Metaanalysen (vergleichende Interventionsstudien)

Die geschätzten Effekte und Konfidenzintervalle aus den Studien werden mittels Forest Plots dargestellt. Die Heterogenität zwischen den Studien wird mithilfe des statistischen Tests auf Vorliegen von Heterogenität [58] untersucht. Es wird außerdem untersucht, welche Faktoren eine vorhandene Heterogenität möglicherweise verursachen. Dazu zählen methodische Faktoren (siehe Abschnitt A2.6.4) und klinische Faktoren, sogenannte Effektmodifikatoren (siehe Abschnitt A2.6.5). Falls vorhandene Heterogenität durch solche Faktoren zumindest zum Teil erklärt werden kann, so wird der Studienpool nach diesen Faktoren aufgespaltet und die weiteren Berechnungen erfolgen in den getrennten Studienpools.

Wenn das Vorhandensein von Heterogenität nicht ausreichend sicher ausgeschlossen werden kann, wird für die Gesamteffektschätzung ein Modell mit zufälligen Effekten verwendet. Dabei erfolgt die Metaanalyse mithilfe des Knapp-Hartung-Verfahrens. Ist das Konfidenzintervall nach Knapp-Hartung schmäler als das Konfidenzintervall nach DerSimonian-Laird, wird die Knapp-Hartung-Schätzung mit Ad-hoc-Varianzkorrektur weiter betrachtet. Ansonsten wird die Schätzung ohne Ad-hoc-Varianzkorrektur betrachtet. Die Schätzung des Heterogenitätsparameters erfolgt nach Paule-Mandel [59]. Als Ergebnis wird der gemeinsame Effekt mit Konfidenzintervall im Forest Plot dargestellt, wenn die Schätzung informativ ist, also z. B. das Konfidenzintervall des gepoolten Effekts vollständig in der Vereinigung der Konfidenzintervalle der Einzelstudien enthalten ist. Zusätzlich wird ggf. zur Darstellung der Heterogenität das Prädiktionsintervall angegeben.

In Situationen, in denen die Schätzung von Knapp-Hartung nicht informativ ist, oder bei statistisch nachgewiesener Heterogenität ist eine gemeinsame Effektschätzung nicht sinnvoll. In diesen Fällen erfolgt eine qualitative Zusammenfassung der Studienergebnisse. Bei 4 oder mehr Studien wird hierzu das Prädiktionsintervall im Forest Plot mit dargestellt.

Da die Heterogenität im Fall sehr weniger (2 bis 4) Studien nicht verlässlich geschätzt werden kann, wird im Fall von 2 Studien aus pragmatischen Gründen ein Modell mit festem Effekt verwendet, sofern keine deutlichen Gründe dagegensprechen. Im Fall von mehr als 2 Studien muss die Anwendung eines Modells mit festem Effekt explizit begründet werden. Ist die Knapp-Hartung-Schätzung (ggf. mit Ad-hoc-Varianzkorrektur) informativ, so wird das Knapp-Hartung-

Konfidenzintervall zur Ableitung einer Nutzenaussage herangezogen, wenn das Ergebnis statistisch signifikant ist. Liegt kein statistisch signifikantes Ergebnis vor, so wird zusätzlich geprüft, ob das DerSimonian-Laird-Verfahren ein statistisch signifikantes Ergebnis liefert. Ist dies der Fall, werden die Studienergebnisse qualitativ zusammengefasst. Ist das Ergebnis nach DerSimonian-Laird nicht statistisch signifikant, wird die Knapp-Hartung-Schätzung (ggf. mit Ad-hoc-Varianzkorrektur) verwendet. Ist die Schätzung nach Knapp und Hartung (ggf. mit Ad-hoc-Varianzkorrektur) nicht informativ, werden die Studienergebnisse qualitativ zusammengefasst.

A2.6.3.2 Metaanalysen (Studien zur diagnostischen Güte)

Die Punktschätzungen und dazugehörigen univariaten 95 %-Konfidenzintervalle [60] aus den Studien werden mittels Forest Plot für die Sensitivität und die Spezifität zusammenfassend dargestellt. Außerdem werden, sofern die dafür nötigen Anforderungen erfüllt sind, für die Maße der diagnostischen Güte uni- oder bivariate Metaanalysen durchgeführt [61]. Die Schätzung der Modellparameter erfolgt über ein generalisiertes lineares gemischtes Modell [62,63]. Der Algorithmus zum Schätzen der Parameter im bivariaten Modell kann zu unpräzisen Schätzungen führen, das heißt zu Schätzungen mit zu großen Standardfehlern und entsprechenden Konfidenzregionen. Auch kann der Algorithmus gegebenenfalls keine Schätzungen liefern, wenn das Maximum-Likelihood-Verfahren nicht konvergiert. In beiden Fällen fehlen brauchbare Schätzungen. Die Gründe hierfür können beispielsweise sein, dass zu wenige Studien vorliegen oder dass einzelne Studien extreme Werte aufweisen. Sind die resultierenden Schätzungen unpräzise, werden die Ergebnisse der bivariaten Metaanalyse in der Regel nicht dargestellt. In diesem Fall wird auf univariante Metaanalysen für Sensitivität und Spezifität auf Basis von generalisierten gemischten Modellen zurückgegriffen. Von der Berechnung einer gepoolten Schätzung wird abgesehen, falls sich die 95 %-KIs der eingehenden Studien nur gering oder gar nicht überlappen und gleichzeitig sich die Schätzungen der Studien zu stark unterscheiden.

Sollten die Sensitivität und Spezifität nicht berechenbar sein – zum Beispiel, weil nur Studien im VOPT-Design eingeschlossen werden –, wird der PPV dargestellt und metaanalytisch zusammengefasst. Hierbei kommen Likelihood-basierte Verfahren auf Basis der individuellen Patientendaten zum Einsatz. Die Schätzung der Modellparameter erfolgt über ein generalisiertes lineares gemischtes Modell [64].

Das Vorliegen von Heterogenität wird anhand von Sensitivitätsanalysen untersucht.

A2.6.4 Sensitivitätsanalysen

Bestehen Zweifel an der Robustheit von Ergebnissen wegen methodischer Faktoren, die beispielsweise durch die Wahl bestimmter Cut-off-Werte, Ersetzungsstrategien für fehlende Werte, Erhebungszeitpunkte oder Effektmaße begründet sein können, ist geplant, den Einfluss solcher Faktoren in Sensitivitätsanalysen zu untersuchen. Das Ergebnis solcher

Sensitivitätsanalysen kann die Sicherheit der aus den beobachteten Effekten abgeleiteten Aussagen beeinflussen. Ein als nicht robust eingestufter Effekt kann zum Beispiel dazu führen, dass nur ein Hinweis auf anstelle eines Belegs für einen (höheren) Nutzen attestiert wird (zur Ableitung von Aussagen zur Beleglage siehe Abschnitt A2.6.6).

A2.6.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

Die Ergebnisse werden hinsichtlich potenzieller Effektmodifikatoren, das heißt klinischer Faktoren, die die Effekte beeinflussen, untersucht. Ziel ist es, mögliche Effektunterschiede zwischen Patientengruppen und Behandlungsspezifika aufzudecken. Entsprechende Auswertungen werden sowohl für Effekte als auch für Testgüte-Ergebnisse erfolgen. Für einen Nachweis unterschiedlicher Effekte ist die auf einem Homogenitäts- beziehungsweise Interaktionstest basierende statistische Signifikanz Voraussetzung. In die Untersuchung werden die vorliegenden Ergebnisse aus Regressionsanalysen, die Interaktionsterme beinhalten, und aus Subgruppenanalysen einbezogen. Außerdem erfolgen eigene Analysen in Form von Metaregressionen oder Metaanalysen unter Kategorisierung der Studien bezüglich der möglichen Effektmodifikatoren. Subgruppenanalysen werden nur durchgeführt, falls jede Subgruppe mindestens 10 Personen umfasst und bei binären Daten mindestens 10 Ereignisse in einer der Subgruppen aufgetreten sind. Es ist vorgesehen, folgende Faktoren bezüglich einer möglichen Effektmodifikation in die Analysen einzubeziehen:

- Geschlecht
- Alter
- BMI
- Form der FH (HeFH bzw. HoFH)
- Art der der FH zugrunde liegenden Gendefekte (ApoB, LDL-R und PCSK9)
- Zeitpunkt des Screenings

Sollten sich aus den verfügbaren Informationen weitere mögliche Effektmodifikatoren ergeben, können diese ebenfalls begründet einbezogen werden.

Bei Identifizierung möglicher Effektmodifikatoren erfolgt gegebenenfalls eine Präzisierung der aus den beobachteten Effekten abgeleiteten Aussagen. Beispielsweise kann der Beleg eines (höheren) Nutzens auf eine spezielle Subgruppe von Patientinnen und Patienten eingeschränkt werden (zur Ableitung von Aussagen zur Beleglage siehe Abschnitt A2.6.6).

A2.6.6 Aussagen zur Beleglage

Für jeden Endpunkt wird eine Aussage zur Beleglage des (höheren) Nutzens oder (höheren) Schadens getroffen. Dabei sind 4 Abstufungen der Aussagesicherheit möglich: Es liegt

entweder ein Beleg (höchste Aussagesicherheit), ein Hinweis (mittlere Aussagesicherheit), ein Anhaltspunkt (schwächste Aussagesicherheit) oder keine dieser 3 Situationen vor. Der letzte Fall tritt ein, wenn keine Daten vorliegen oder die vorliegenden Daten keine der 3 übrigen Aussagen zulassen. In diesem Fall wird die Aussage „Es liegt kein Anhaltspunkt für einen (höheren) Nutzen oder (höheren) Schaden vor“ getroffen.

Die regelhaft abzuleitende Aussagesicherheit ist von den in Tabelle 5 dargestellten Kriterien abhängig. Die qualitative Ergebnissicherheit ist abhängig vom Design der Studie. Ergebnisse randomisierter Studien mit niedrigem Verzerrungspotenzial haben eine hohe, Ergebnisse randomisierter Studien mit hohem Verzerrungspotenzial eine mäßige qualitative Ergebnissicherheit. Ergebnisse nicht randomisierter vergleichender Studien haben eine geringe qualitative Ergebnissicherheit.

Tabelle 5: Regelhaft abgeleitete Aussagesicherheiten für verschiedene Evidenzsituationen beim Vorliegen von Studien derselben qualitativen Ergebnissicherheit

		Anzahl Studien				
		1 (mit statistisch signifikantem Effekt)	≥ 2			
			gemeinsame Effektschätzung sinnvoll		gemeinsame Effektschätzung nicht sinnvoll	
			Metaanalyse statistisch signifikant		konkludente Effekte ^a	
					deutlich	mäßig
Qualitative Ergebnis- sicherheit	hoch	Hinweis	Beleg	Beleg	Hinweis	–
	mäßig	Anhaltspunkt	Hinweis	Hinweis	Anhaltspunkt	–
	gering	–	Anhaltspunkt	Anhaltspunkt	–	–

a. Unter konkludenten Effekten wird eine Datensituation verstanden, in der es möglich ist, einen Effekt im Sinne der Fragestellung abzuleiten, obwohl eine gemeinsame Effektschätzung nicht sinnvoll möglich ist (siehe Abschnitt 3.1.4 der Allgemeinen Methoden [48]).

Abschließend erfolgt eine endpunktübergreifende Bewertung des Nutzens.

Der Nutzen des Screenings kann auch durch die Gegenüberstellung der gesundheitsbezogenen Konsequenzen der möglichen Testergebnisse und ihrer Wahrscheinlichkeiten zusammen mit einer Aussage zum Nutzen eines früheren Therapiebeginns abgeleitet werden. Die Aussagesicherheit bezüglich des Nutzens des Screenings berücksichtigt dann sowohl die Aussagesicherheit bezüglich des Nutzens eines früheren Therapiebeginns als auch das Verzerrungspotenzial bezüglich der diagnostischen Güte. Allein auf Basis der diagnostischen Güte wird keine Nutzenaussage abgeleitet.

In die abschließende endpunktübergreifende Bewertung des Nutzens werden jeweils auch die Datenvollständigkeit und die sich daraus möglicherweise ergebende Verzerrung aufgrund von Publication Bias oder Outcome Reporting Bias einbezogen.

A3 Details der Ergebnisse

A3.1 Informationsbeschaffung

A3.1.1 Fokussierte Informationsbeschaffung nach systematischen Übersichten

Von den 7 identifizierten systematischen Übersichten (8 Dokumente – siehe Abschnitt A6.1) wurden 2 systematische Übersichten (siehe Tabelle 6) als Basis-SÜs berücksichtigt. Die Bewertung der Qualität der Informationsbeschaffung dieser Basis-SÜs findet sich in Kapitel A7.

Tabelle 6: Berücksichtigte Basis-SÜs

Systematische Übersicht	Vollpublikation
Basis-SÜ zur Identifikation von vergleichenden Interventionsstudien der Screeningkette	
Qureshi 2021	ja [65]
Basis-SÜ zur Identifikation von vergleichenden Interventionsstudien zum Therapiebeginn	
–	–
Basis-SÜ zur Identifikation von Studien zur diagnostischen Güte	
Guirguis-Blake 2023	ja [9,66] (inklusive der vorangegangenen Versionen [67,68])
SÜ: systematische Übersicht	

Basis-SÜ zur Identifikation von vergleichenden Interventionsstudien der Screeningkette

In der Basis-SÜ zur Identifikation von vergleichenden Interventionsstudien der Screeningkette wurden keine relevanten Studien identifiziert, sodass auch für die vorliegende Nutzenbewertung keine Studie eingeschlossen werden konnte.

Basis-SÜ zur Identifikation von Studien zur diagnostischen Güte

Die Basis-SÜ zur Identifikation von Studien zur diagnostischen Güte umfasste 5 verschiedene Schlüsselfragen, die jeweils differenziert für FH sowie multifaktorielle Dyslipidämie berichtet wurden. In der für die vorliegende Nutzenbewertung relevanten Schlüsselfrage 2 (Teilfragestellung FH) wurden 3 Studien (4 Publikationen) identifiziert, für die daraufhin geprüft wurde, inwieweit sie die Einschlusskriterien dieses Berichts erfüllen (siehe Abschnitt A2.3). Des Weiteren wurden in dieser Basis-SÜ bei der entsprechenden Schlüsselfrage Studien ausgeschlossen, die außerhalb der USA durchgeführt wurden. Hierbei handelte es sich auf Volltext-Ebene um 48 Publikationen, für die ebenfalls geprüft wurde, ob sie die Einschlusskriterien des vorliegenden Berichts erfüllen. Von diesen in Summe 52 Publikationen erfüllten 50 Publikationen nicht die Einschlusskriterien des vorliegenden Berichts. Die Referenzen der als Volltexte geprüften, aber ausgeschlossenen Treffer finden sich mit Angabe des jeweiligen Ausschlussgrundes in Abschnitt A6.2. Somit wurden über die Basis-SÜ insgesamt 2 Studien (2 Publikationen) zur diagnostischen Güte als relevant für die vorliegende Nutzenbewertung identifiziert.

A3.1.2 Umfassende Informationsbeschaffung

In einem nächsten Schritt erfolgte eine ergänzende Suche nach Primärstudien in bibliografischen Datenbanken für die folgenden Zeiträume, die nicht durch die in Abschnitt A3.1.1 identifizierten Basis-SÜs abgedeckt waren.

- Ab 05.03.2020 für vergleichende Interventionsstudien der Screeningkette
- Ab 11.05.2022 für Studien zur diagnostischen Güte

Für vergleichende Interventionsstudien zum Therapiebeginn erfolgte gemäß Einschlusskriterien eine Suche nach Studien, die seit dem Jahr 1995 publiziert wurden (siehe Abschnitt A2.2.7). Für alle weiteren Informationsquellen wurde ohne zeitliche Beschränkung gesucht.

A3.1.2.1 Primäre Informationsquellen

A3.1.2.1.1 Bibliografische Datenbanken

Vergleichende Interventionsstudien der Screeningkette

Abbildung 2 zeigt das Ergebnis der systematischen Literaturrecherche in den bibliografischen Datenbanken und der Studienselektion gemäß den Kriterien für den Studieneinschluss von vergleichenden Interventionsstudien der Screeningkette. Die Suchstrategien für die Suche in bibliografischen Datenbanken finden sich in Abschnitt A8.1. Die letzte Suche fand am 05.03.2024 statt.

Die Referenzen der als Volltexte geprüften, aber ausgeschlossenen Treffer finden sich mit Angabe des jeweiligen Ausschlussgrundes in Abschnitt A6.3.1.

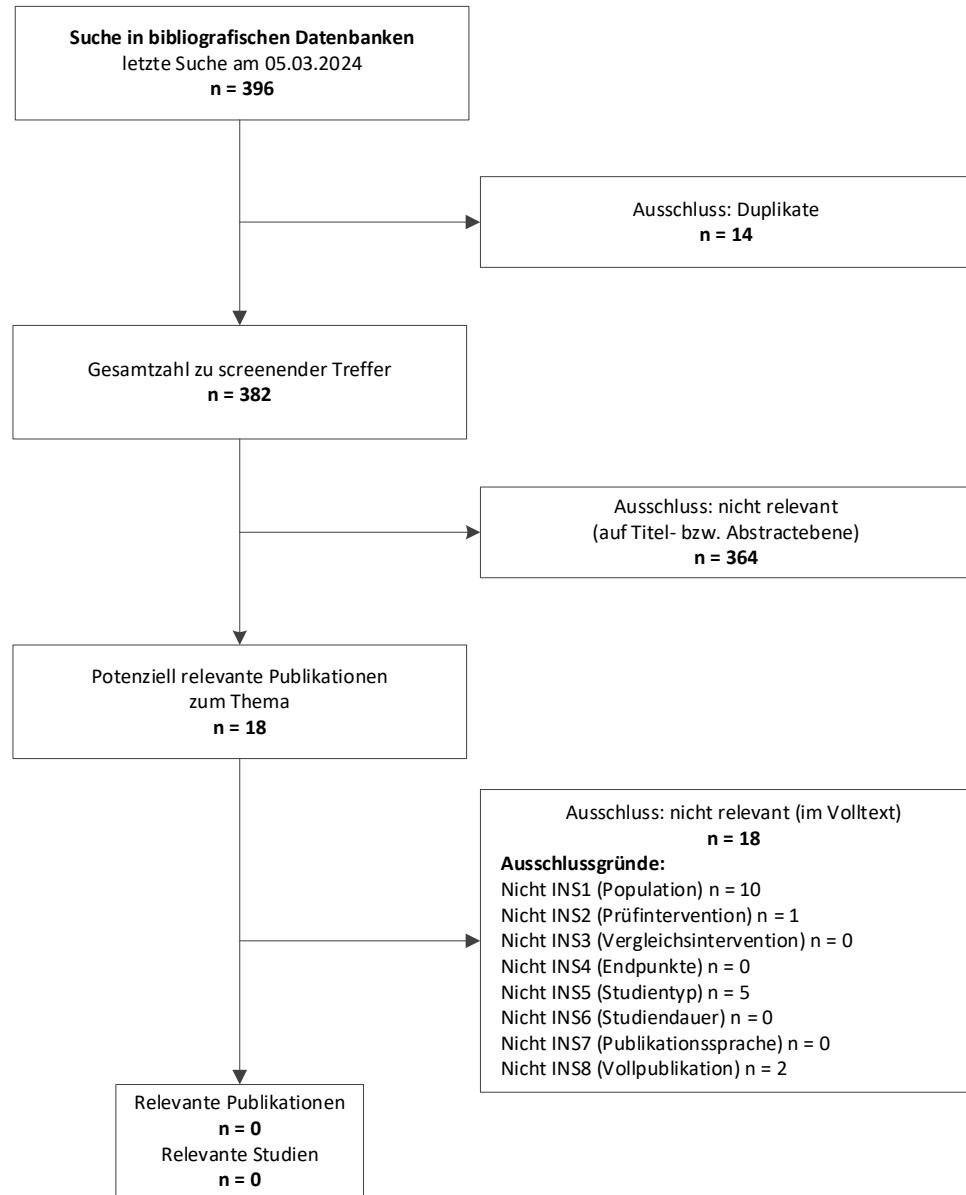


Abbildung 2: Ergebnis der umfassenden Informationsbeschaffung aus den bibliografischen Datenbanken und der Studienselektion zu vergleichenden Interventionsstudien der Screeningkette

Vergleichende Interventionsstudien zum Therapiebeginn

Abbildung 3 zeigt das Ergebnis der systematischen Literaturrecherche in den bibliografischen Datenbanken und der Studienselektion gemäß den Kriterien für den Studieneinschluss von vergleichenden Interventionsstudien zum Therapiebeginn. Die Suchstrategien für die Suche in bibliografischen Datenbanken finden sich in Abschnitt A8.1. Die letzte Suche fand am 28.03.2024 statt.

Die Referenzen der als Volltexte geprüften, aber ausgeschlossenen Treffer finden sich mit Angabe des jeweiligen Ausschlussgrundes in Abschnitt A6.3.2.

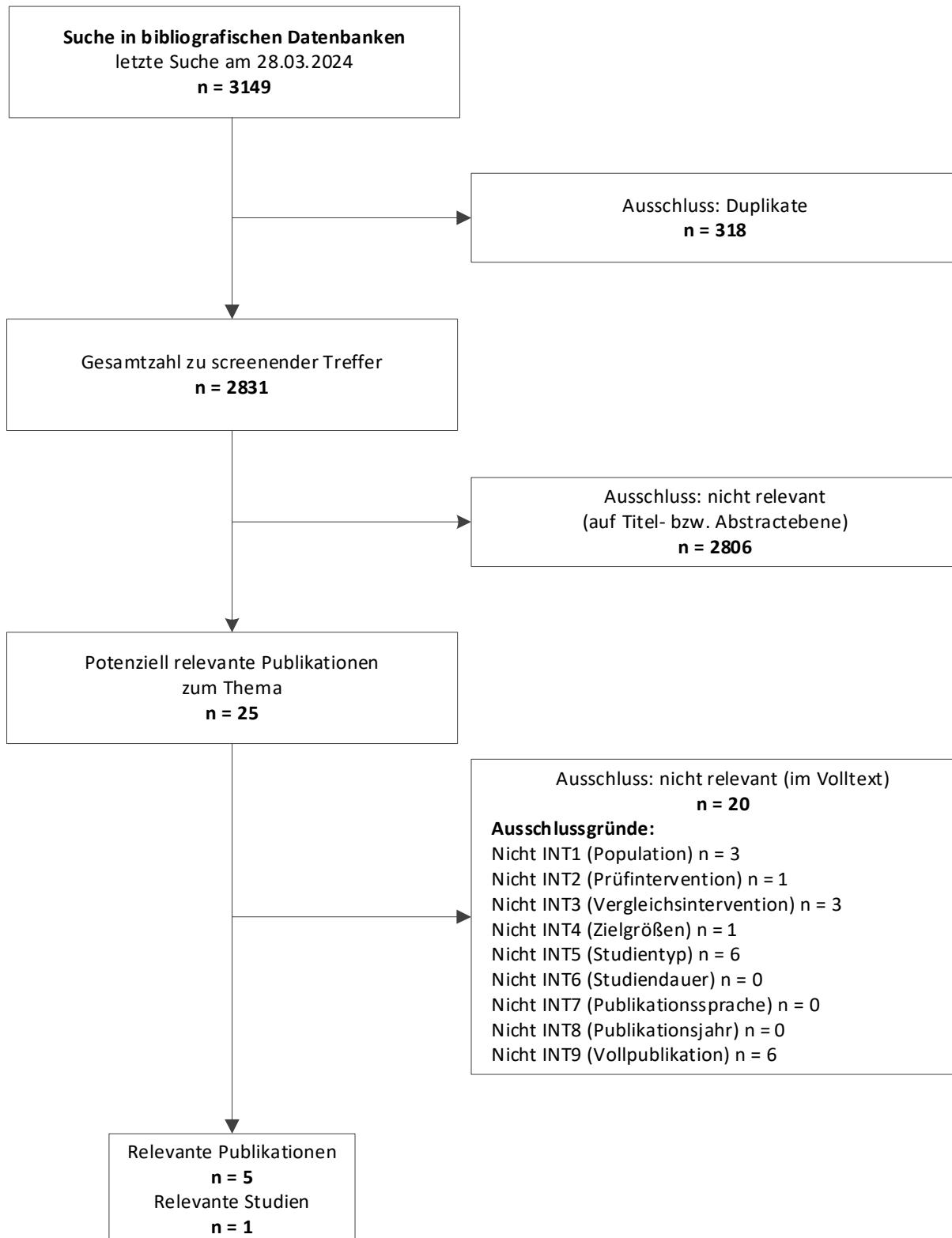


Abbildung 3: Ergebnis der umfassenden Informationsbeschaffung aus den bibliografischen Datenbanken und der Studienselektion zu vergleichenden Interventionsstudien zum Therapiebeginn

Studien zur diagnostischen Güte

Abbildung 4 zeigt das Ergebnis der systematischen Literaturrecherche in den bibliografischen Datenbanken und der Studienselektion gemäß den Kriterien für den Studieneinschluss von Studien zur diagnostischen Güte. Die Suchstrategien für die Suche in bibliografischen Datenbanken finden sich in Abschnitt A8.1. Die letzte Suche fand am 03.04.2024 statt.

Die Referenzen der als Volltexte geprüften, aber ausgeschlossenen Treffer finden sich mit Angabe des jeweiligen Ausschlussgrundes in Abschnitt A6.3.3.

Unter den ausgeschlossenen Dokumenten wurden 3 Designpublikationen identifiziert, die 2 Studien ohne bisher berichtete Ergebnisse beschreiben (siehe Abschnitt A3.1.4).

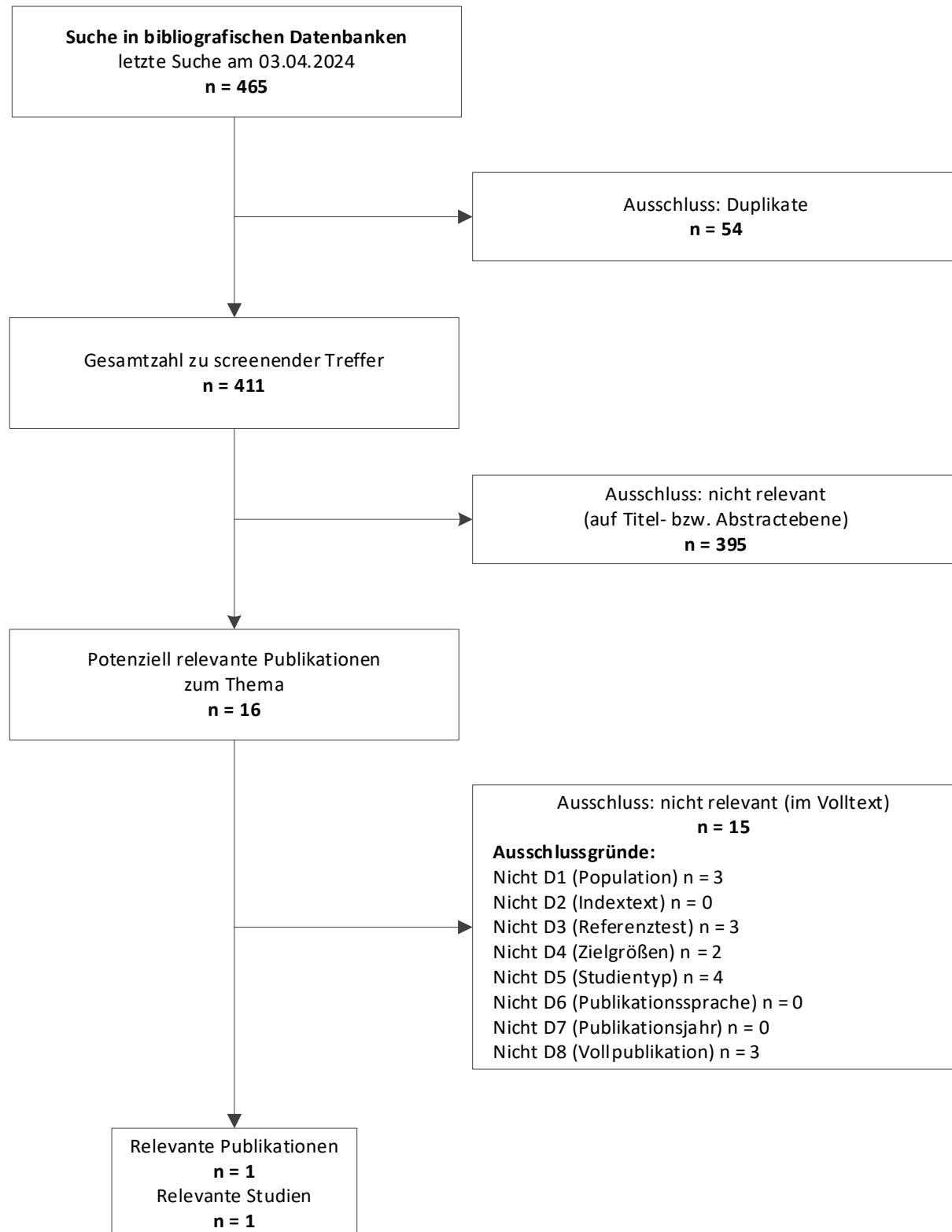


Abbildung 4: Ergebnis der umfassenden Informationsbeschaffung aus den bibliografischen Datenbanken und der Studienselektion zu Studien zur diagnostischen Güte

A3.1.2.1.2 Studienregister

Durch die Suche in Studienregistern wurden folgende relevante Studien beziehungsweise Dokumente identifiziert (Tabelle 7):

Tabelle 7: In Studienregistern identifizierte relevante Studien bzw. Dokumente

Studie	Studienregister-ID	Studienregister	Ergebnisbericht in Studienregister vorhanden
Vergleichende Interventionsstudien der Screeningkette			
keine relevante Studie identifiziert			
Vergleichende Interventionsstudien zum Therapiebeginn			
keine relevante Studie identifiziert			
Studien zur diagnostischen Güte			
Sustar 2022	NCT04507984	ClinicalTrials.gov [69]	nein

In den Studienregistern wurden darüber hinaus Studien ohne berichtete Ergebnisse identifiziert (siehe Abschnitt A3.1.4).

Die Suchstrategien für die Suche in Studienregistern finden sich in Abschnitt A8.2. Die letzte Suche in Studienregistern fand am 06.03.2024 statt.

A3.1.2.2 Weitere Informationsquellen und Suchtechniken

Über weitere Informationsquellen und Suchtechniken identifizierte relevante Studien beziehungsweise Dokumente werden nachfolgend nur dargestellt, wenn sie nicht bereits über die primären Informationsquellen gefunden wurden.

A3.1.2.2.1 Anwendung weiterer Suchtechniken

Im Rahmen der Informationsbeschaffung wurden systematische Übersichten identifiziert – die entsprechenden Referenzen finden sich in Abschnitt A6.1. Die Referenzlisten dieser systematischen Übersichten wurden gesichtet.

Es fanden sich keine relevanten Studien beziehungsweise Dokumente, die nicht über andere Rechercheschritte identifiziert wurden.

A3.1.2.2.2 Autorenanfragen

Für die vorliegende Bewertung wurden Autorenanfragen versendet (siehe Tabelle 8).

Tabelle 8: Übersicht über Autorenanfragen

Studie	Inhalt der Anfrage	Antwort eingegangen ja / nein	Inhalt der Antwort
Luirink 2019	Wie viele der betroffenen Eltern mit kardiovaskulärem Ereignis bzw. Tod durch kardiovaskuläres Ereignis der ergänzenden Analyse wiesen eine HoFH auf? Sofern Eltern mit HoFH im Datensatz waren: Kann eine identische Analyse ohne die kardiovaskulären Ereignisse der Eltern mit HoFH durchgeführt werden? Sind bereits aktuellere Ergebnisse (z. B. nach 25 Jahren nach Beobachtungsbeginn) verfügbar?	nein	–
	Können Sie uns mitteilen, ob Eltern mit HoFH in die Analyse eingingen oder ob Ihnen diese Information nicht vorliegt?	nein	–
HoFH: homozygote familiäre Hypercholesterinämie			

A3.1.3 Resultierender Studienpool

Durch die verschiedenen Rechercheschritte wurden insgesamt 1 relevante vergleichende Interventionsstudie zum Therapiebeginn und 3 relevante Studien zur diagnostischen Güte identifiziert (siehe auch Tabelle 9).

Tabelle 9: Studienpool der Nutzenbewertung

Studie	Verfügbare Dokumente			
	Vollpublikation (in Fachzeitschriften)	Registereintrag / Ergebnisbericht aus Studienregistern	Sonstige Dokumente	Studie in Nutzenbewertung berücksichtigt
Vergleichende Interventionsstudien der Screeningkette				
keine relevanten Studien identifiziert				
Vergleichende Interventionsstudien zum Therapiebeginn				
Luirink 2019	[18-20,70,71]	nein	nein	ja
Studien zur diagnostischen Güte				
Futema 2017	[22]	nein	nein	ja
Sustar 2022	[24]	ja [69] / nein	nein	nein ^a
Wald 2016	[23]	nein	nein	ja
a. Der Referenztest erfolgte ausschließlich für die testpositiven Ergebnisse des Indextests (Verification-of-only-positive-Testers [VOPT]). Da die Datenlage aus Studien, die sowohl positive als auch negative Ergebnisse im Indextest mit dem Referenztest überprüfen (komplette Verifikation), ausreichend ist, wird die Studie im VOPT-Design nicht für die Nutzenbewertung herangezogen (siehe Abschnitt A2.3.5).				

A3.1.4 Studien ohne berichtete Ergebnisse

In Tabelle 10 sind alle durch die Informationsbeschaffung identifizierten Studien ohne bisher berichtete Ergebnisse dargestellt.

Tabelle 10: In der Informationsbeschaffung identifizierte Studien ohne berichtete Ergebnisse

Studie	Dokumentart, ggf. Studienregister-ID, Zitat	Studientyp	Geplante Fallzahl	Status (ggf. geplantes Studienende)
Vergleichende Interventionsstudien der Screeningkette				
keine relevanten Studien identifiziert				
Vergleichende Interventionsstudien zum Therapiebeginn				
keine relevanten Studien identifiziert				
Studien zur diagnostischen Güte				
EARLIE (VOPT-Design)	Designpublikation [25], NCT05271305 [26]	prospektive diagnostische Kohortenstudie	3200 ^a	unklar ^b (31.12.2023)
NCT04529967 (VOPT-Design)	NCT04529967 [27]	prospektive diagnostische Kohortenstudie	15 000	unklar ^c (30.09.2026)
VRONI (VOPT-Design)	Designpublikationen [13,28]	prospektive diagnostische Kohortenstudie	50 000	laufend (keine Angaben zu geplante Studienende ^d)
a. Die Angabe der Fallzahl entstammt der Designpublikation und beziffert die Anzahl an Kindern, die zum Screening eingeladen werden sollen. Im Studienregistereintrag wird eine angestrebte Fallzahl von 2000 benannt.				
b. Der Status der Studie wird im Register als „unknown“ bezeichnet. Es erfolgte seit mehr als 12 Monaten keine weitere Änderung des Eintrages.				
c. Der Status der Studie wird im Register als „not yet recruiting“ angegeben, obwohl die Studie bereits im August 2020 erstmals angemeldet wurde.				
d. In beiden Designpublikationen finden sich Informationen, dass die Studie im Januar 2021 startete. Laut Sanin 2022 [13] soll die geplante Fallzahl innerhalb von 3 Jahren rekrutiert werden.				
VOPT: Verification-of-only-positive-Testers				

A3.2 Vergleichende Interventionsstudien der Screeningkette

Vergleichende Interventionsstudien der Screeningkette konnten nicht identifiziert werden. Daher erfolgte eine Bewertung der einzelnen Bausteine der Screeningkette – zum einen anhand von vergleichenden Interventionsstudien zum Therapiebeginn (Abschnitt A3.3), zum anderen anhand von Studien zur diagnostischen Güte (Abschnitt A3.4).

A3.3 Vergleichende Interventionsstudien zum Therapiebeginn

A3.3.1 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studie

A3.3.1.1 Studiendesign und Studienpopulation

Tabelle 11: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie (Therapiebeginn)

Studie	Studiendesign	Patienten- zahl N	Intervention	Vergleich	Ort und Zeitraum der Durchführung	Auswertungs- zeitpunkte	Relevante Endpunkte ^a
Luirink 2019	retrospektive vergleichende Kohortenstudie mit nicht zeitlich paralleler Kontrollgruppe, monozentrisch	370 ^b	Früherer Statintherapie- beginn ^c ab einem Alter von durch- schnittlich 14 Jahren (SD: 3,1)	keine Statintherapie im Kindes- bzw. Jugendalter (nicht zeitlich parallele Kontrollgruppe) ^d	Niederlande; ab 12/1997	20 Jahre ^e	primär: Intima-Media-Dicke der Karotis- arterien ^f sekundär: Kardiovaskuläre Mortalität, Gesamt- mortalität ^g , kardiovaskuläre Ereignisse, Rhabdomyolyse ^h , SUEs ^h , (Entwicklungs- und Wachstumsstörungen ⁱ)

a. Primäre Endpunkte beinhalten alle verfügbaren Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung. Sekundäre Endpunkte beinhalten ausschließlich Angaben zu relevanten verfügbaren Endpunkten für diese Nutzenbewertung.

b. 214 Kinder und Jugendliche mit HeFH in der Interventionsgruppe versus 156 Eltern(teile) mit FH in Kontrollgruppe

c. Pravastatin mit einer täglichen Dosierung von 20 mg (< 14 Jahre) bzw. 40 mg (≥ 14 Jahre)

d. Da Statine zur FH-Behandlung erst ab dem Jahr 1988 verfügbar waren, konnten die ebenfalls betroffenen Eltern der Vergleichsgruppe erst ab einem durchschnittlichen Alter von 32 Jahren mit der Statintherapie starten. Es liegen keine Informationen zur tatsächlichen Therapie der Eltern vor.

e. Für die Interventionsgruppe entspricht der Auswertungszeitpunkt von 20 Jahren einer durchschnittlichen Nachbeobachtungsdauer von 18 Jahren (Spannweite: 15-21 Jahre). Das maximale beobachtete Alter lag zum Zeitpunkt der Auswertung bei ≤ 40 Jahre.

f. Die Intima-Media-Dicke der Karotisarterien war primärer Endpunkt der vorausgegangenen RCT [19]. Für die vorliegende Bewertung wurde dieser Endpunkt nicht herangezogen.

g. Die Auswertung der Ergebnisse zur Gesamt mortalität erfolgte zum Auswertungszeitpunkt von 10 Jahren nach Beobachtungsbeginn der Interventionsgruppe. Das maximale beobachtete Alter lag zum Zeitpunkt der Auswertung bei ≤ 30 Jahre.

h. Ergebnisse ausschließlich für die Interventionsgruppe berichtet

i. Es erfolgte eine ergänzende Gegenüberstellung zu Daten nicht betroffener Geschwister.

FH: familiäre Hypercholesterinämie; HeFH: heterozygote familiäre Hypercholesterinämie; N: Anzahl randomisierter bzw. eingeschlossener Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis

Tabelle 12: Ein- / Ausschlusskriterien für die Interventionsgruppe (Therapiebeginn)

Studie	Wesentliche Einschlusskriterien ^a	Wesentliche Ausschlusskriterien ^a
Luirink 2019	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Kinder / Jugendliche mit bislang medikamentös unbehandelter heterozygoter FH ▪ Alter zwischen 8-18 Jahre ▪ (mindestens 1) Elternteil mit molekularer oder eindeutiger klinischer Diagnose einer FH ▪ 2 Nüchtern-Proben (nach vorheriger 3-monatiger fettarmer Diät) mit <ul style="list-style-type: none"> ▫ LDL-C-Werten ≥ 155 mg/dl (4,0 mmol/L) und ▫ Triglycerid-Werten < 350 mg/dl (4,0 mmol/L) 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Kinder / Jugendliche mit homozygoter FH ▪ Einnahme pflanzlicher Phytosterole ▪ bekannte Schilddrüsenunterfunktion ▪ abweichende Muskel- oder Leberenzymwerte

a. Aufgrund der Nachbeobachtung der identischen Studienpopulation entsprechen die Ein- und Ausschlusskriterien für die Interventionsgruppe in Luirink 2019 denen der vorausgegangenen RCT [19].

FH: familiäre Hypercholesterinämie; LDL-C: Low Density Lipoprotein-Cholesterin; RCT: randomisierte kontrollierte Studie

Ein- / Ausschlusskriterien für die beiden Vergleichsgruppen der Studie Luirink 2019 werden hier nicht tabellarisch dargestellt, da es sich um die von FH betroffenen Elternteile und die von FH nicht betroffenen Geschwisterkinder handelte.

Tabelle 13: Charakterisierung der Studienpopulationen

Studie Gruppe	N	Alter [Jahre] MW (SD)	Geschlecht [w / m] %	Body-Mass-Index [kg/m ²] MW (SD)	LDL-C [mg/dl] MW (SD)	Gesamtcholesterin [mg/dl] MW (SD)	Lipoprotein(a) [mg/l] Median (IQR)
Luijink 2019							
Statintherapie ab Kindes- und Jugendalter	214	13,0 (2,9)	53 ^a / 47	19,6 (3,6)	237,3 (50,0)	300,6 (51,3)	121 (46–265)
keine Statintherapie im Kindes- und Jugendalter ^b	156	k. A. ^c	41 ^a / 59	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.

a. eigene Berechnung
b. Abgesehen vom Geschlecht der einbezogenen Eltern(teile) liegen keine weiteren Informationen zur Charakterisierung dieser Kontrollgruppe vor (z. B. möglicher Anteil mit HoFH oder Komorbiditäten mit erhöhtem Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse).
c. Zum Zeitpunkt der Zulassung von Statinen zur Behandlung einer Hypercholesterinämie im Jahr 1988 waren die betroffenen Eltern durchschnittlich 32 (SD: 3) Jahre alt.
HoFH: homozygote familiäre Hypercholesterinämie; IQR: Interquartilsregion; k. A.: keine Angabe; LDL-C: Low Density Lipoprotein-Cholesterin; m: männlich; MW: Mittelwert; N: Anzahl randomisierter (bzw. eingeschlossener) Personen; SD: Standardabweichung; w: weiblich

Die 95 altersgematchten Geschwisterkinder, zu denen eine Gegenüberstellung hinsichtlich Entwicklungs- und Wachstumsstörungen erfolgte, waren gleich alt (12,9 Jahre [SD 2,9]) wie die frühzeitig statinbehandelte Interventionsgruppe. 53 % waren männlichen Geschlechts und ihr BMI lag durchschnittlich bei 19,1 (SD: 3,7). Die Blutfettwerte waren erwartungsgemäß niedriger als diejenigen der frühzeitig statinbehandelten Interventionsgruppe. Die LDL-C-Konzentration im Blut lag im Mittel bei 98,5 mg/dl (SD: 22,1). Die mittlere Gesamtcholesterin-Konzentration im Blut betrug 166,9 (SD: 24,9) und die mediane Lipoprotein(a)-Konzentration 79 mg/l (IQR: 37–248).

A3.3.1.2 Bewertung endpunktübergreifender Kriterien des Verzerrungspotenzials

Aufgrund des retrospektiven Studiendesigns (mit nicht zeitlich paralleler Kontrollgruppe) ist das Verzerrungspotenzial endpunktübergreifend als hoch einzustufen.

A3.3.2 Patientenrelevante Endpunkte

A3.3.2.1 Endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial

Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial für den Vergleich mit den Eltern als Kontrollgruppe wurde in der eingeschlossenen Studie als hoch bewertet (siehe Abschnitt A3.3.1.2). Da sich das hohe Verzerrungspotenzial auf Studienebene direkt auf Endpunktebene niederschlägt, ist das endpunktspezifische Verzerrungspotenzial sämtlicher Endpunkte ebenfalls als hoch zu bewerten. Es erfolgte daher keine weitergehende endpunktspezifische Bewertung des Verzerrungspotenzials. Die qualitative Ergebnissicherheit ist somit für alle Endpunkte als sehr gering zu bewerten.

Das Verzerrungspotenzial der prospektiven Gegenüberstellung der Daten der Interventionsgruppe mit denen ihrer nach Alter gematchten Geschwister ohne FH wurde endpunktübergreifend ebenfalls als hoch eingestuft. Dies begründet sich v. a. in der fehlenden Berichterstattung von (teils primären) Endpunkten wie der kardiovaskulären Morbidität, die gemäß Studienprotokoll erhoben werden sollten. Zudem wurde die Vergleichbarkeit zu den Geschwistern als Kontrollgruppe nur hinsichtlich des Alters sichergestellt, nicht aber hinsichtlich weiterer ggf. prognostisch relevanter Faktoren (wie bspw. dem Raucherstatus oder von Begleiterkrankungen wie Diabetes mellitus). Daher wurde auch das endpunktspezifische Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Entwicklungs- und Wachstumsstörungen als hoch und die qualitative Ergebnissicherheit dieses Endpunkts als sehr gering bewertet.

A3.3.2.2 Gesamtmortalität

Ergebnisse zu Gesamtmortalität

Tabelle 14: Ergebnisse – Gesamtmortalität

Studie	Früherer Therapiebeginn			Späterer Therapiebeginn			Früherer vs. späterer Therapiebeginn		
	N	Personen mit Ereignissen		N	Personen mit Ereignissen		HR	[95 %-KI]	p-Wert
		n	%		n	%			
Luirink 2019 ^a	214	1 ^b	0,5 ^c	156	14	9,0 ^c	k. A.	k. A.	k. A.

a. Auswertungszeitpunkt: 10 Jahre nach Beobachtungsbeginn der Interventionsgruppe; maximales beobachtetes Alter zum Zeitpunkt der Auswertung \leq 30 Jahre; zur Therapie der Eltern liegen keine Informationen vor.
b. In der Analyse nach 20 Jahren [18] wurde für die Interventionsgruppe berichtet, dass 1 Person im Alter von 15 Jahren durch einen Verkehrsunfall verstorben war und alle übrigen Personen zum Ende der Nachbeobachtung noch lebten.
c. eigene Berechnung

HR: Hazard Ratio; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Personen mit Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Personen

A3.3.2.3 Kardiovaskuläre Mortalität

Ergebnisse zu kardiovaskulärer Mortalität

Tabelle 15: Ergebnisse – kardiovaskuläre Mortalität

Studie	Früherer Therapiebeginn			Späterer Therapiebeginn			Früherer vs. späterer Therapiebeginn		
	N	Personen mit Ereignissen		N	Personen mit Ereignissen		HR	[95 %-KI]	p-Wert
		n	%		n	%			
Luirink 2019 ^a	214 ^b	0	0	156	11	7	k. A.	k. A.	k. A.

a. Auswertungszeitpunkt: 20 Jahre nach Beobachtungsbeginn der Interventionsgruppe; maximales beobachtetes Alter zum Zeitpunkt der Auswertung \leq 40 Jahre; zur Therapie der Eltern liegen keine Informationen vor.
b. Am Ende der Beobachtungszeit (im Alter von 39 Jahren) stand nur 1 Person unter Risiko.

HR: Hazard Ratio; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Personen mit Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Personen

A3.3.2.4 Kardiovaskuläre Ereignisse

Ergebnisse zu kardiovaskulären Ereignissen

Tabelle 16: Ergebnisse – kardiovaskuläre Ereignisse

Studie	Früherer Therapiebeginn		Späterer Therapiebeginn		Früherer vs. späterer Therapiebeginn		
	N	Personen mit Ereignissen	N	Personen mit Ereignissen	HR	[95 %-KI]	p-Wert
Luirink 2019 ^a	203 ^b	1 ^c	0,5 ^d	156	41 ^e	26	0,08 ^{d, f} [0,01; 0,33] ^{d, f} k. A.
a. Auswertungszeitpunkt: 20 Jahre nach Beobachtungsbeginn der Interventionsgruppe; maximales beobachtetes Alter zum Zeitpunkt der Auswertung ≤ 40 Jahre; zur Therapie der Eltern liegen keine Informationen vor. b. 11 Patientinnen und Patienten (5 %) antworteten nach 20 Jahren nicht auf eine Anfrage zur finalen Analyse. Allerdings war der Status dieser Personen (lebend oder verstorben) bekannt. c. Angina Pectoris im Alter von 28,6 Jahren mit anschließender perkutaner Koronarintervention d. Kehrwertbildung gegenüber den publizierten Angaben e. Für 27 Eltern wurde ein Myokardinfarkt und für 7 eine Angina Pectoris berichtet. Für die übrigen 7 Ereignisse bleibt unklar, um welche kardiovaskulären Ereignisse es sich handelte. f. Aus Cox Proportional Hazards Regression mit Firth-Korrektur, adjustiert für Geschlecht und Raucherstatus, mit einem Frailty-Term zur Berücksichtigung der Korrelation innerhalb von Familien; in der Publikation wurde das HR der Eltern im Vergleich zu den Kindern mit 11,8 [3; 107] angegeben.							
HR: Hazard Ratio; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Personen mit Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Personen							

A3.3.2.5 Unerwünschte Ereignisse

Ergebnisse zu unerwünschten Ereignissen

Zum Endpunkt unerwünschte Ereignisse wurden für die elterliche Kontrollgruppe keine Daten und somit auch kein Vergleich berichtet. Für die Interventionsgruppe wurde angegeben, dass bis zum Ende des Nachbeobachtungszeitraums von 20 Jahren keine Rhabdomyolyse und keine anderen SUEs aufgetreten waren.

A3.3.2.6 Entwicklungs- und Wachstumsstörungen

Ergebnisse zu Entwicklungs- und Wachstumsstörungen

Zum Endpunkt Entwicklungs- und Wachstumsstörungen wurden für die elterliche Kontrollgruppe keine Daten und somit auch kein Vergleich berichtet.

In einer Gegenüberstellung der frühzeitig statinbehandelten Interventionsgruppe (n = 194) mit den nicht betroffenen Geschwistern (n = 83) zeigten sich für die im Folgenden berichteten Entwicklungsmerkmale augenscheinlich keine bedeutsamen Gruppenunterschiede. So lag das durchschnittliche Alter beim Einsetzen der Menarche bei den weiblichen Personen der als Kinder und Jugendliche eingeschlossenen Interventionsgruppe bei 13,1 Jahren, bei den weiblichen Geschwistern bei 13,4 Jahren (p = 0,27). Auch die jeweiligen Anteile an niedrigen

(17,1 % versus 16,0 %), mittleren (39,2 % versus 40,7 %) und hohen Bildungsabschlüssen (43,6 % versus 43,2 %) waren vergleichbar ($p = 0,96$). Selbst nach einer Nachbeobachtungsdauer von 20 Jahren zeigten sich weder bei der durchschnittlichen Körpergröße (Interventionsgruppe: 1,75 m [SD: 0,10] versus Geschwister: 1,76 m [SD: 0,09]) noch beim durchschnittlichen BMI (Interventionsgruppe: 25,3 kg/m² [SD: 4,2] versus Geschwister: 25,5 kg/m² [SD: 3,9]) statistisch signifikante Unterschiede zwischen den beiden Gruppen.

A3.3.2.7 Metaanalysen

Da nur 1 Studie zum Therapiebeginn eingeschlossen wurde, erfolgte keine metaanalytische Zusammenfassung von Studienergebnissen.

A3.3.2.8 Sensitivitätsanalysen

Aufgrund der fehlenden Informationen zu den adjustierten Analysemodellen erfolgten keine Sensitivitätsanalysen.

A3.3.2.9 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

Es wurde keine Subgruppenanalyse durchgeführt.

A3.4 Studien zur diagnostischen Güte

A3.4.1 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien

A3.4.1.1 Studiendesign und Studienpopulationen

Tabelle 17: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien (diagnostische Güte)

Studie	Studiendesign	Anzahl ausge- werteter Kinder	Testzeitpunkt	Ort und Zeitraum der Rekrutierung	Zielgrößen
Futema 2017	zufällige Stichprobe (UK10K-Projekt) der prospektiven Kohortenstudie ALSPAC, komplette Verifikation, multizentrisch	1497 ^a	im Alter von 9,9 Jahren (4 Monaten) [MW (SD)]	Vereinigtes Königreich: Verwaltungsbezirk Avon, 04/1991–12/1992 ^b	Sensitivität, Spezifität, PPV
Wald 2016	prospektive diagnostische Kohortenstudie, komplette Verifikation, multizentrisch	10 095 ^c	im Alter von ca. 1 Jahr ^d im Rahmen der Wahrnehmung einer Impfung beim Allgemeinarzt	Vereinigtes Königreich ^e , 03/2012–03/2015	Sensitivität, Spezifität, PPV

a. Weitere, von der Autorengruppe berücksichtigte 15 Kinder entsprachen nicht der in der vorliegenden Bewertung interessierenden Grundgesamtheit: Sie waren selektiv für die Auswertung von der Autorengruppe ausgewählt worden und werden in der vorliegenden Bewertung daher nicht berücksichtigt.
 b. Die Rekrutierung der Kinder erfolgte bereits als Fötus über die schwangeren Mütter.
 c. Von ursprünglich 13 097 angefragten Eltern haben 11 010 der Teilnahme ihrer Kinder an dem Screening auf FH zugestimmt. Nach Ausschluss von unbrauchbarem Probenmaterial (n = 892) und als fehlerhaft bezeichneten Ergebnissen (n = 23) gingen die Daten von 10 095 Kindern in die Analyse ein.
 d. Median (IQR) in Monaten: 12,7 (12,4–13,3)
 e. keine weiteren Angaben
 ALSPAC: Avon longitudinal study of parents and children; IQR: Interquartilsabstand; MW: Mittelwert; PPV: positiver prädiktiver Wert; SD: Standardabweichung

In den beiden Studien wurden keine Ein- und Ausschlusskriterien genannt, die über die bereits in Tabelle 17 angeführte Angabe zum Testzeitpunkt hinausgehen. Hinsichtlich der Studienpopulation war beiden Studien lediglich die Angabe zu entnehmen, dass der Anteil von Kindern männlichen Geschlechts in Futema 2017 bei 50 % und in Wald 2016 bei 52 % lag.

Tabelle 18: Indextest und Referenzstandard (mehrseitige Tabelle)

Studie	Indextests	Referenzstandard(s)
Futema 2017	<p>Blutprobenentnahme (nicht nüchtern) und Berechnung des LDL-Cholesterins mittels Friedewaldformel aus Gesamtcholesterin^a im Rahmen von ALSPAC</p> <p>Trennwert: LDL-C $\geq 1,84$ MoM (entspricht ≥ 164 mg/dl^b bzw. $\geq 4,25$ mmol/l)</p>	<p>Molekulargenetische Testung auf FH:</p> <p><i>Gesamtes Futema-Kollektiv:</i> (sog. Low-read depth) Sequenzierung des gesamten Genoms im Rahmen von UK10K:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Fragmentierung von 1-3 µg DNA aus lymphoblastoiden Zelllinien auf eine Länge von 100-1000 Basenpaare mittels Covaris E210 (Woburn, MA, USA) ▪ DNA-Bibliothekspräparation (Illumina) und anschließende Größenselektion (Insertionsgröße 300-500 Basenpaare) ▪ Sequenzierung der DNA-Bibliotheken mittels Illumina-HiSeq-Plattform als gepaarte 100-Basen-Reads ▪ Abgleich mit dem menschlichen Genom und Übermittlung der daraus entstehenden BAM-Dateien an das Europäische Genom-Phenom-Archiv und anschließende weitere bioinformatische Analyse (Details siehe [72]) <p><i>55 zufällig ausgewählte Kinder^c:</i> gezielte High-read-depth-Sequenzierung bekannter FH-Gene (LDL-R, APOB sowie PCSK9)^d:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Primerherstellung zur Amplifikation kodierender Regionen mittels Illumina DesignStudio ▪ Amplikonlänge: 250 Basenpaare ▪ Bibliotheksvorbereitung mittels TruSeq Custom Amplicon v1.5-Kit (Illumina, San Diego, CA) ▪ Sequenzierung (in beide Richtungen) unter Verwendung der Illumina-MiSeq-Plattform <p>Verifizierung aller identifizierten Varianten mittels Sanger-Sequenzierung</p>
Wald 2016	<p>Kapillarblutprobenentnahme aus der Ferse zeitgleich zu der Verabreichung einer Impfung</p> <p>Bestimmung des Gesamtcholesterins in mg/dl mittels Cholestech LDX point-of-care analyzer (Alere)</p> <p>Umrechnung des Gesamtcholesterinwertes in MoM unter Verwendung eines Medians aus einer Pilotstudie [73] und Aktualisierung desselben nach jeweils 2000 Messungen</p> <p>Trennwert: Gesamtcholesterin $\geq 1,53$ MoM (entspricht ≥ 230 mg/dl bzw. $\geq 5,95$ mmol/l)</p>	<p>Molekulargenetische Testung auf FH:</p> <p>DNA-Extraktion mittels QuickGene-810 (AutoGen) aus Kapillarblutprobe der Ferse, die ebenfalls zeitgleich zu der Verabreichung einer Impfung entnommen wurde</p> <p>Analyse hinsichtlich FH48^e mittels TaqMan-single-nucleotide-polymorphism(SNP)Genotypisierung (Life Technologies) auf einer Fluidigm-Biomark-Plattform und nachfolgende Verifizierung der Mutation mittels Sequenzierung</p> <p>Weitergehende DNA-Analyse im Fall negativen FH48-Ergebnisses und Gesamtcholesterin $\geq 1,53$ MoM mittels Sanger-Sequenzierung von LDL-R (alle Exons, Grenz- und Promotorregionen), APOB (Exon 26) und PCSK9 (Exon 7) im Wesentlichen unter Verwendung des BigDye Terminator, Version 3.1, Cycle Sequencing Kit (Applied Biosystems)</p>

Tabelle 18: Indextest und Referenzstandard (mehrseitige Tabelle)

Studie	Indextests	Referenzstandard(s)
a.	Bestimmung des Gesamtcholesterins in mmol/l mittels Einsatzes eines enzymatischen kolorimetrischen Assays (Roche) und Hitachi Modular P Analyzers	
b.	eigene Berechnung	
c.	Diese entstammen dem Futema-Kollektiv und wurden zufällig stratifiziert aus den Quartilen der LDL-C-Verteilung der Blutproben ausgewählt.	
d.	Geplant war auch die Untersuchung auf pathogene Varianten des LDL-Adaptor-Proteins, die mit einer autosomal-rezessiven Form der FH einhergehen. Die Autorengruppe berichtet, dass diese jedoch wegen technischer Limitationen nicht in die Analyse einbezogen wurden.	
e.	Entspricht 48 Mutationen der FH inklusive der 46 in der Zeit von 2001 bis 2010 im regionalen genetischen Labor am häufigsten nachgewiesenen Mutationen des LDL-Rezeptors sowie jeweils einer spezifischen Mutation des APOB und PCSK9	
ALSPAC: Avon longitudinal study of parents and children; APOB: Apolipoprotein B100; BAM: Binary Alignment Map; CA: Kalifornien; DNA: Desoxyribonukleinsäure; FH: familiäre Hypercholesterinämie; LDL-C: Low-Density-Lipoprotein-Cholesterin; LDL-R: Low-Density-Lipoprotein-Rezeptor; MA: Massachusetts; MoM: Multiples of the Median; PCSK9: Proproteinkonvertase Subtilisin / Kexin Typ 9; USA: United States of America		

A3.4.1.2 Einschätzung des Verzerrungspotenzials

Verzerrungspotenzial nach QUADAS 2

In der folgenden Tabelle 19 ist die Einschätzung des Verzerrungspotenzials der 2 herangezogenen Studien zur diagnostischen Güte dargestellt.

Tabelle 19: Verzerrungspotenzial nach QUADAS 2

Studie	Patientenselektion (Domäne 1)	Indextest (Domäne 2)	Referenzstandard(s) (Domäne 3)	Patientenfluss und zeitlicher Ablauf (Domäne 4)	Zusammenfassende Einschätzung
Futema 2017	unklar	niedrig	unklar	hoch ^a	hoch
Wald 2016	niedrig	niedrig	hoch ^b	hoch ^c	hoch
a. Nicht alle Kinder haben denselben Referenzstandard erhalten und es bestand eine ungenaue Berichterstattung hinsichtlich des „Patientenflusses“. b. Die weitergehende DNA-Analyse (bei Indextest-Positiven mit negativem ersten molekulargenetischen Test) wurde in Kenntnis der Ergebnisse des Indextests ausgewertet. c. Nicht alle Kinder haben denselben Referenzstandard erhalten und es konnten nicht alle Testergebnisse in die Analyse einbezogen werden.					
DNA: Desoxyribonukleinsäure					

Bedenken bezüglich der Übertragbarkeit nach QUADAS 2

In der folgenden Tabelle 20 ist die Einschätzung der Bedenken bezüglich der Übertragbarkeit der Ergebnisse der herangezogenen Primärstudien auf die Fragestellung des Berichts dargestellt.

Tabelle 20: Bedenken bezüglich der Übertragbarkeit nach QUADAS 2

Studie	Patientenselektion (Domäne 1)	Indextest I (Domäne 2)	Referenzstandard (Domäne 3)	Zusammenfassende Einschätzung
Futema 2017	gering	gering	unklar ^a	gering
Wald 2016	gering	gering	gering	gering
a. wegen fehlender Angaben zu Auswertungsergebnissen in Abhängigkeit von Low-read-depth- bzw. High-read-depth-Sequenzierung				

A3.4.2 Bewertungsrelevante Zielgrößen

A3.4.2.1 Sensitivität, Spezifität und positiver prädiktiver Wert

Die nachfolgende Tabelle 21 stellt die Ergebnisse der 2 herangezogenen Studien zur diagnostischen Güte eines generellen, laboranalytischen Lipidscreenings auf FH bei Kindern und Jugendlichen dar. Sie zeigt die Sensitivität, Spezifität und den PPV für die jeweilige Studie. Eine metaanalytische Zusammenfassung der jeweiligen Ergebnisse erfolgte nicht, da die verwendeten Testverfahren differieren.

Tabelle 21: Ergebnisse zur diagnostischen Güte eines generellen, laboranalytischen Lipidscreenings

Studie	n	RP	FN	FP	RN	Sensitivität in %	[95 %-KI] ^a	Spezifität in %	[95 %-KI] ^a	PPV in %	[95 %-KI] ^a	Prävalenz in %	[95 %-KI] ^a
Indextest: Bestimmung des LDL-Cholesterins^b (Referenzstandard: molekulargenetische Testung auf FH)													
Futema 2017 ^c	1497	2	1	0	1494	66,7 ^d	[20,8; 93,9]	100 ^d	[99,7; 100]	100 ^d	[34,2; 100]	0,20 ^{d, e}	[0,07; 0,59]
Indextest: Bestimmung des Gesamtcholesterins^f (Referenzstandard: molekulargenetische Testung auf FH)													
Wald 2016	10 095 ^g	20	17	72	9986	54,1 ^{d, h}	[38,4; 69,0]	99,3 ^{d, h}	[99,1; 99,4]	21,7 ^d	[14,5; 31,2]	0,37 ^{d, i}	[0,27; 0,50]
a. eigene Berechnung, Konfidenzintervalle nach Wilson													
b. Trennwert: LDL-C \geq 1,84 MoM (entspricht \geq 164 mg/dl bzw. \geq 4,25 mmol/l)													
c. In dieser Ergebnisdarstellung werden nur diejenigen Kinder berücksichtigt, die zum Teilkollektiv des UK10K-Projekts gehörten, nicht jedoch diejenigen 15 Kinder, die selektiv von der Autorengruppe ergänzt wurden.													
d. eigene Berechnung													
e. entspricht einer Prävalenz von 1:499													
f: Trennwert: Gesamtcholesterin \geq 1,53 MoM (entspricht \geq 230 mg/dl bzw. \geq 5,95 mmol/l)													
g. Von den ursprünglich 13 097 angefragten Eltern haben 11 010 der Teilnahme ihrer Kinder an dem Screening auf FH zugestimmt. Brauchbares Probenmaterial konnte von 10 118 Kindern erzielt werden, wohingegen dies bei 892 Kindern aus Gründen zu langsamer und damit geronnener Blutprobe oder von zu wenig Probenmaterial nicht gelang. Darüber hinaus wurden die Ergebnisse von 23 weiteren Kindern als fehlerhaft bezeichnet (aufgrund sogenannter Transkriptionsfehler) und von der Analyse ausgeschlossen.													
h. In Wald 2016 kam ein ungleicher Referenzstandard zum Einsatz (vgl. Tabelle 19). Nur Indextest-Positive erhielten nach Anwendung des FH48 ggf. eine weitere DNA-Analyse. Indextest-Negative erhielten ausschließlich den FH48. In dieser Tabelle sind die Werte der gesamten molekulargenetischen Teststrategie (FH48 plus ggf. weitergehende DNA-Analyse) dargestellt. Methodisch stellen diese somit eine Überschätzung dar. Die Vorgehensweise entspricht aber am ehesten der Versorgungsrealität. Bei alleiniger Anwendung des FH48 als Referenzstandard, den Indextest-Positive und -Negative gleichermaßen erhalten haben, beliefe sich die Sensitivität auf 43,3 % (95 %-KI: [27,4; 60,8]) und die Spezifität auf 99,2 % (95 %-KI: [99,0; 99,4]).													
i. entspricht einer Prävalenz von 1:273													
DNA: Desoxyribonukleinsäure; FH: familiäre Hypercholesterinämie; FN: falsch-negativ; FP: falsch-positiv; KI: Konfidenzintervall; LDL-C: Low-Density-Lipoprotein-Cholesterin; n: Anzahl ausgewerteter Kinder; MoM: Multiples of the Median; PPV: positiver prädiktiver Wert; RN: richtig-negativ; RP: richtig-positiv													

A3.4.2.2 Sensitivitätsanalysen

Es wurde keine Sensitivitätsanalyse durchgeführt.

A3.4.2.3 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

Es wurde keine Subgruppenanalyse durchgeführt.

A4 Kommentare

A4.1 Bericht im Vergleich zu anderen systematischen Übersichten

Im Rahmen der systematischen Literaturrecherche wurden 7 systematische Übersichten identifiziert (8 Dokumente – siehe Abschnitt A6.1). 2 dieser Arbeiten wurden aufgrund ihrer hohen Übereinstimmung mit den jeweiligen Einschlusskriterien von Teilfragestellungen dieses Berichts als Basis-SÜ herangezogen. Ihre Ergebnisse sind daher von besonderem Interesse.

Qureshi 2021 [65] wurde als Basis-SÜ zur Identifikation von vergleichenden Interventionsstudien der Screeningkette herangezogen. Ebenso wie diese Arbeit konnte auch die im Rahmen der vorliegenden Nutzenbewertung durchgeführte systematische Aktualisierungsrecherche für den nicht von der Basis-SÜ abgedeckten Zeitraum keine relevanten Studien identifizieren. Die Ergebnisse zu dieser Teilfragestellung stimmen somit auch nach einer Aktualisierung der Informationsbeschaffung überein. Zu selbiger Schlussfolgerung kommt auch die SÜ Guirguis-Blake 2023 [9] der United States Preventive Services Task Force (USPSTF), die (bei etwas stärkerer Eingrenzung der Teilfragestellung als im vorliegenden Bericht) ebenfalls keine direkte Evidenz aus vergleichenden Interventionsstudien zur Screeningkette identifizieren konnte.

Über diese Teilfragestellung hinaus ging die SÜ Guirguis-Blake 2023 [9] weiteren „Schlüsselfragen“ nach. Die Schlüsselfrage zur diagnostischen Güte konnte im vorliegenden Bericht als Basis-SÜ zur Identifikation von Studien zur diagnostischen Güte herangezogen werden. Aufgrund ihrer Beschränkung auf Studien, die in den USA durchgeführt worden waren², konnten die Autorinnen und Autoren im Gegensatz zur vorliegenden Nutzenbewertung keine Studien einschließen, bei denen ein Referenztest zum Einsatz kam. Denn die von ihnen ausgeschlossenen Studien Futema 2017 [22] und Wald 2016 [23] wurden außerhalb der USA durchgeführt (in UK). Damit lagen nur für den vorliegenden Bericht Daten zur Beurteilung der diagnostischen Güte und somit einer von zwei Bausteinen zur Umsetzung des Linked-Evidence-Ansatzes (siehe Kapitel A2) vor.

Die Auswertung zum Vergleich einer frühzeitig statinbehandelten Interventionsgruppe mit ihren ebenfalls von FH betroffenen Eltern aus Luirink 2019 lieferte für den vorliegenden Bericht zudem Daten für den zweiten Baustein, den zur Bewertung des Nutzens eines früheren Therapiebeginns. Abgesehen davon, dass sich die methodische Herangehensweise im Fall fehlender Evidenz aus Screeningkettenstudien in der SÜ Guirguis-Blake 2023 [9] von dem Linked-Evidence-Ansatz des vorliegenden Berichts unterscheidet, hatten die Autorinnen und

² Diese Beschränkung erfolgte angesichts einer erwarteten hohen Anzahl einzubeziehender Studien im VOPT-Design mit dem Ziel, diese auf diejenigen mit der größten Übertragbarkeit auf die US-amerikanische Bevölkerung einzugrenzen (vgl. S. 11 in [9]). Etwaige klinische Unterschiede in der Übertragbarkeit von Ergebnissen aus anderen Populationen werden von den Autorinnen und Autoren nicht adressiert.

Autoren an dieser Stelle auf Kinder und Jugendliche ≤ 20 Jahre zum Zeitpunkt des jeweiligen Interventionsbeginns fokussiert. Demgegenüber galt in der vorliegenden Bewertung für die Kontrollgruppe keine Altersbeschränkung, sondern lediglich die Vorgabe, dass der Therapiebeginn der Kontrollgruppe mindestens 5 Jahre nach dem Therapiebeginn der Interventionsgruppe liegen musste. In Guirguis-Blake 2023 wurde der Vergleich aus Luirink 2019 lediglich als „beeindruckende Beobachtung“ („compelling observation“ [9]) erwähnt.

Wenngleich sich somit die Studienpools der SÜ Guirguis-Blake 2023 und der vorliegenden Nutzenbewertung unterscheiden, kommt die USPSTF gleichermaßen zu dem Schluss: Die aktuelle Evidenz ist nicht ausreichend zur Bewertung eines FH-Screenings bei Kindern und Jugendlichen [74].

A5 Literatur

1. Qureshi N, Woods B, Neves de Faria R et al. Alternative cascade-testing protocols for identifying and managing patients with familial hypercholesterolaemia: systematic reviews, qualitative study and cost-effectiveness analysis. *Health Technol Assess* 2023; 27(16): 1-140. <https://doi.org/10.3310/ctmd0148>.
2. Vuorio A, Kuoppala J, Kovanen PT et al. Statins for children with familial hypercholesterolemia. *Cochrane Database Syst Rev* 2019; 2019(11). <https://doi.org/10.1002/14651858.CD006401.pub5>.
3. Pschyrembel Klinisches Wörterbuch. Berlin: Gruyter; 2014.
4. Cuchel M, Bruckert E, Ginsberg HN et al. Homozygous familial hypercholesterolaemia: new insights and guidance for clinicians to improve detection and clinical management. A position paper from the Consensus Panel on Familial Hypercholesterolaemia of the European Atherosclerosis Society. *Eur Heart J* 2014; 35(32): 2146-2157. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehu274>.
5. Watts GF, Sullivan DR, Hare DL et al. Integrated Guidance for Enhancing the Care of Familial Hypercholesterolaemia in Australia. *Heart Lung Circ* 2021; 30(3): 324-349. <https://doi.org/10.1016/j.hlc.2020.09.943>.
6. Hu P, Dharmayat KI, Stevens CAT et al. Prevalence of Familial Hypercholesterolemia Among the General Population and Patients With Atherosclerotic Cardiovascular Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Circulation* 2020; 141(22): 1742-1759. <https://doi.org/10.1161/circulationaha.119.044795>.
7. Wiegman A, Gidding SS, Watts GF et al. Familial hypercholesterolaemia in children and adolescents: gaining decades of life by optimizing detection and treatment. *Eur Heart J* 2015; 36(36): 2425-2437. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv157>.
8. European Atherosclerosis Society Familial Hypercholesterolaemia Studies Collaboration. Familial hypercholesterolaemia in children and adolescents from 48 countries: a cross-sectional study. *Lancet* 2024; 403(10421): 55-66. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(23\)01842-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(23)01842-1).
9. Guirguis-Blake JM, Evans CV, Coppola EL et al. Screening for Lipid Disorders in Children and Adolescents: An Evidence Update for the U.S. Preventive Services Task Force [online]. 2023 [Zugriff: 19.04.2024]. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/n/229/pdf/>.
10. Dietrich S, Miklautsch M, Widhalm K. Familiäre Hypercholesterinämie bei Kindern und Jugendlichen; Reale Situation von Diagnostik und Therapie an österreichischen Kinderkliniken. *Monatsschr Kinderheilkd* 2009; 157(5). <https://doi.org/10.1007/s00112-008-1877-6>.

11. Klose G, Laufs U, März W, Windler E. Familial hypercholesterolemia: developments in diagnosis and treatment. *Dtsch Arztebl Int* 2014; 111(31-32): 523-529.
<https://doi.org/10.3238/ärztebl.2014.0523>.
12. Kordonouri O, Lange K, Boettcher I et al. New approach for detection of LDL-hypercholesterolemia in the pediatric population: The Fr1dolin-Trial in Lower Saxony, Germany. *Atherosclerosis* 2019; 280: 85-91.
<https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2018.11.011>.
13. Sanin V, Schmieder R, Ates S et al. Population-based screening in children for early diagnosis and treatment of familial hypercholesterolemia: design of the VRONI study. *Med Genet* 2022; 34(1): 41-51. <https://doi.org/10.1515/medgen-2022-2115>.
14. Gemeinsamer Bundesausschuss. Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Gesundheitsuntersuchungen zur Früherkennung von Krankheiten (Gesundheitsuntersuchungs-Richtlinie) [online]. 2020 [Zugriff: 15.08.2024]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-2383/GU-RL_2020-11-20_iK-2021-02-12.pdf.
15. Paetow U, Kordonouri O, Schwab KO. Vorteile eines universellen frühkindlichen Screenings auf die familiäre Hypercholesterinämie in Deutschland. *Klin Padiatr* 2023; 235(1): 5-12. <https://doi.org/10.1055/a-1721-2611>.
16. Martin M. Hypercholesterinämie; Screening bei Kindern sinnvoll? *Dtsch Arztebl* 2024; 121(14): A-936.
17. Bedlington N, Abifadel M, Beger B et al. The time is now: Achieving FH paediatric screening across Europe - The Prague Declaration. *GMS Health Innov Technol* 2022; 16: Doc04. <https://doi.org/10.3205/hta000136>.
18. Luijink IK, Wiegman A, Kusters DM et al. 20-Year Follow-up of Statins in Children with Familial Hypercholesterolemia. *N Engl J Med* 2019; 381(16): 1547-1556.
<https://doi.org/10.1056/NEJMoa1816454>.
19. Wiegman A, Hutten BA, de Groot E et al. Efficacy and safety of statin therapy in children with familial hypercholesterolemia: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004; 292(3): 331-337. <https://doi.org/10.1001/jama.292.3.331>.
20. Kusters DM, Avis HJ, de Groot E et al. Ten-year follow-up after initiation of statin therapy in children with familial hypercholesterolemia. *JAMA* 2014; 312(10): 1055-1057.
<https://doi.org/10.1001/jama.2014.8892>.

21. Statistisches Bundesamt. 23211-0003: Gestorbene: Deutschland, Jahre, Todesursachen, Altersgruppen (Zeit: 1991, 2019; Altersgruppen: 25-45 Jahre, Insgesamt; Todesursache: Krankheiten des Kreislaufsystems, Hypertonie [Hochdruckkrankheit], Ischämische Herzkrankheiten, Akuter oder rezidivierender Myokardinfarkt, Sonstige Formen der Herzkrankheit, Sonstige Krankheiten des Endokards, Zerebrovaskuläre Krankheiten, Schlaganfall, nicht als Blutung oder Infarkt bez., Krankheiten der Arterien, Arteriolen und Kapillare, Insgesamt) [online]. 2023 [Zugriff: 08.05.2024]. URL: <https://www-genesis.destatis.de/genesis/online#astructure>.
22. Futema M, Cooper JA, Charakida M et al. Screening for familial hypercholesterolaemia in childhood: Avon Longitudinal Study of Parents and Children (ALSPAC). *Atherosclerosis* 2017; 260: 47-55. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2017.03.007>.
23. Wald DS, Bestwick JP, Morris JK et al. Child-Parent Familial Hypercholesterolemia Screening in Primary Care. *N Engl J Med* 2016; 375(17): 1628-1637. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1602777>.
24. Sustar U, Kordonouri O, Mlinaric M et al. Universal screening for familial hypercholesterolemia in 2 populations. *Genet Med* 2022; 24(10): 2103-2111. <https://doi.org/10.1016/j.gim.2022.06.010>.
25. Becker M, Adamski A, Fandel F et al. Screening for familial hypercholesterolaemia in primary school children: protocol for a cross-sectional, feasibility study in Luxembourg city (EARLIE). *BMJ Open* 2022; 12(12): e066067. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2022-066067>.
26. Centre Hospitalier du Luxembourg. Pilot Study for a National Screening for Familial Hypercholesterolemia (EARLIE) [online]. 2022 [Zugriff: 18.07.2024]. URL: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05271305>.
27. Children's Hospital of Fudan University. Child-Parent Familial Hypercholesterolemia Screening [online]. 2024 [Zugriff: 18.07.2024]. URL: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04529967>.
28. Leipold G, Sanin V, Schunkert H. Familiäre Hypercholesterinämie; Ziel der Vroni-Studie. *Internist Prax* 2022; 64(4): 619-626.
29. Nordestgaard BG, Chapman MJ, Humphries SE 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. *Eur Heart J* 2013; 34(45): 3478-3490a. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/eht273>.
30. European Society of Cardiology (ESC), European Atherosclerosis Society (EAS). 2019 ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias: Lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Atherosclerosis* 2019; 290: 140-205. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2019.08.014>.

31. Kinderkrankenhaus auf der Bult. Pediatric Population Screening for Type 1 Diabetes and Familial Hypercholesterolemia in Lower Saxony, Germany (Fr1dolin) [online]. 2016 [Zugriff: 10.07.2024]. URL: <https://classic.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02750527>.
32. Kordonouri O, Arens S, Lange K et al. Direct LDL-C estimation in preschoolers: Practicable first step for FH screening. *J Clin Lipidol* 2023; 17(2): 255-260. <https://doi.org/10.1016/j.jacl.2023.02.004>.
33. Brandts J, Dharmayat KI, Ray KK, Vallejo-Vaz AJ. Familial hypercholesterolemia: is it time to separate monogenic from polygenic familial hypercholesterolemia? *Curr Opin Lipidol* 2020; 31(3): 111-118. <https://doi.org/10.1097/MOL.0000000000000675>.
34. Statistisches Bundesamt. 12612-0001: Lebendgeborene: Deutschland, Jahre, Geschlecht. [online]. 2024 [Zugriff: 26.06.2024]. URL: <https://www-genesis.destatis.de/genesis/online#astructure>.
35. Knowles JW, Rader DJ, Khoury MJ. Cascade Screening for Familial Hypercholesterolemia and the Use of Genetic Testing. *JAMA* 2017; 318(4): 381-382. <https://doi.org/10.1001/jama.2017.8543>.
36. Johnson C, Chen J, McGowan MP et al. Family cascade screening for equitable identification of familial hypercholesterolemia: study protocol for a hybrid effectiveness-implementation type III randomized controlled trial. *Implement Sci* 2024; 19(1): 30. <https://doi.org/10.1186/s13012-024-01355-x>.
37. Lee C, Rivera-Valerio M, Bangash H et al. New Case Detection by Cascade Testing in Familial Hypercholesterolemia: A Systematic Review of the Literature. *Circ Genom Precis Med* 2019; 12(11): e002723. <https://doi.org/10.1161/circgen.119.002723>.
38. Umans-Eckenhausen MA, Defesche JC, Sijbrands EJ et al. Review of first 5 years of screening for familial hypercholesterolemia in the Netherlands. *Lancet* 2001; 357(9251): 165-168. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(00\)03587-x](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(00)03587-x).
39. Zuurbier LC, Defesche JC, Wiegman A. Successful Genetic Screening and Creating Awareness of Familial Hypercholesterolemia and Other Heritable Dyslipidemias in the Netherlands. *Genes (Basel)* 2021; 12(8). <https://doi.org/10.3390/genes12081168>.
40. McGowan MP, Cuchel M, Ahmed CD et al. A proof-of-concept study of cascade screening for Familial Hypercholesterolemia in the US, adapted from the Dutch model. *Am J Prev Cardiol* 2021; 6: 100170. <https://doi.org/10.1016/j.ajpc.2021.100170>.
41. Page C, Zheng H, Wang H et al. A comparison of the Netherlands, Norway and UK familial hypercholesterolemia screening programmes with implications for target setting and the UK's NHS long term plan. *PLOS Glob Public Health* 2023; 3(4): e0001795. <https://doi.org/10.1371/journal.pgph.0001795>.

42. Groselj U, Kovac J, Sustar U et al. Universal screening for familial hypercholesterolemia in children: The Slovenian model and literature review. *Atherosclerosis* 2018; 277: 383-391. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2018.06.858>.
43. van El CG, Baccolini V, Piko P, Cornel MC. Stakeholder Views on Active Cascade Screening for Familial Hypercholesterolemia. *Healthcare (Basel)* 2018; 6(3). <https://doi.org/10.3390/healthcare6030108>.
44. Schmidt N, Grammer T, Gouni-Berthold I et al. CaRe high - Cascade screening and registry for high cholesterol in Germany. *Atheroscler Suppl* 2017; 30: 72-76. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosissup.2017.05.015>.
45. Szymański P, Weidinger F, Lordereau-Richard I et al. Real world evidence: Perspectives from a European Society of Cardiology Cardiovascular Round Table with contribution from the European Medicines Agency. *Eur Heart J Qual Care Clin Outcomes* 2023; 9(2): 109-118. <https://doi.org/10.1093/ehjqcco/qcad009>.
46. Röver C, Friede T. Dynamically borrowing strength from another study through shrinkage estimation. *Stat Methods Med Res* 2020; 29(1): 293-308. <https://doi.org/10.1177/0962280219833079>.
47. Schmoor C, Olschewski M, Schumacher M. Randomized and non-randomized patients in clinical trials: experiences with comprehensive cohort studies. *Stat Med* 1996; 15(3): 263-271. [https://doi.org/10.1002/\(sici\)1097-0258\(19960215\)15:3<263::aid-sim165>3.0.co;2-k](https://doi.org/10.1002/(sici)1097-0258(19960215)15:3<263::aid-sim165>3.0.co;2-k).
48. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden; Version 7.0 [online]. 2023 [Zugriff: 23.02.2024]. URL: https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden_version-7-0.pdf.
49. ICH Expert Working Group. ICH harmonised tripartite guideline: structure and content of clinical study reports; E3 [online]. 1995 [Zugriff: 06.10.2023]. URL: https://database.ich.org/sites/default/files/E3_Guideline.pdf.
50. Moher D, Hopewell S, Schulz KF et al. CONSORT 2010 explanation and elaboration: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *BMJ* 2010; 340: c869. <https://doi.org/10.1136/bmj.c869>.
51. Des Jarlais DC, Lyles C, Crepaz N, Group T. Improving the reporting quality of nonrandomized evaluations of behavioral and public health interventions: the TREND statement. *Am J Public Health* 2004; 94(3): 361-366. <https://doi.org/10.2105/ajph.94.3.361>.
52. Von Elm E, Altman DG, Egger M et al. The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. *Ann Intern Med* 2007; 147(8): 573-577. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-147-8-200710160-00010>.

53. Fiorentino R, Chiarelli F. Statins in Children, an Update. *Int J Mol Sci* 2023; 24(2). <https://doi.org/10.3390/ijms24021366>.
54. Pepe MS, Alonzo TA. Comparing disease screening tests when true disease status is ascertained only for screen positives. *Biostatistics* 2001; 2(3): 249-260. <https://doi.org/10.1093/biostatistics/2.3.249>.
55. Bossuyt PM, Reitsma JB, Bruns DE et al. Towards complete and accurate reporting of studies of diagnostic accuracy: The STARD Initiative. *Ann Intern Med* 2003; 138(1): 40-44. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-138-1-200301070-00010>.
56. Waffenschmidt S, Navarro-Ruan T, Hobson N et al. Development and validation of study filters for identifying controlled non-randomized studies in PubMed and Ovid MEDLINE. *Res Synth Methods* 2020; 11(5): 617-626. <https://doi.org/10.1002/jrsm.1425>.
57. Whiting PF, Rutjes AW, Westwood ME et al. QUADAS-2: a revised tool for the quality assessment of diagnostic accuracy studies. *Ann Intern Med* 2011; 155(8): 529-536. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-155-8-201110180-00009>.
58. Sutton AJ, Abrams KR, Jones DR et al. Methods for meta-analysis in medical research. Chichester: Wiley; 2000.
59. Veroniki AA, Jackson D, Viechtbauer W et al. Recommendations for quantifying the uncertainty in the summary intervention effect and estimating the between-study heterogeneity variance in random-effects meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev* 2015; (Suppl 1): 25-27.
60. Leemis LM, Trivedi KS. A Comparison of Approximate Interval Estimators for the Bernoulli Parameter. *The American Statistician* 1996; 50(1): 63-68. <https://doi.org/10.1080/00031305.1996.10473544>.
61. Reitsma JB, Glas AS, Rutjes AW et al. Bivariate analysis of sensitivity and specificity produces informative summary measures in diagnostic reviews. *J Clin Epidemiol* 2005; 58(10): 982-990. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2005.02.022>.
62. Chu H, Cole SR. Bivariate meta-analysis of sensitivity and specificity with sparse data: a generalized linear mixed model approach. *J Clin Epidemiol* 2006; 59(12): 1331-1332; author reply 1332-1333. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2006.06.011>.
63. Menke J. Bivariate random-effects meta-analysis of sensitivity and specificity with SAS PROC GLIMMIX. *Methods Inf Med* 2010; 49(1): 54-62, 62-54. <https://doi.org/10.3414/ME09-01-0001>.
64. Trikalinos TA, Trow P, Schmid CH. Simulation-Based Comparison of Methods for Meta-Analysis of Proportions and Rates; Methods Research Report: 13(14)-EHC084-EF [online]. 2013 [Zugriff: 28.12.2022]. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24404633>.

65. Qureshi N, Da Silva MLR, Abdul-Hamid H et al. Strategies for screening for familial hypercholesterolaemia in primary care and other community settings. *Cochrane Database Syst Rev* 2021; 10(10): CD012985. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD012985.pub2>.
66. Guirguis-Blake JM, Evans CV, Coppola EL et al. Screening for Lipid Disorders in Children and Adolescents: Updated Evidence Report and Systematic Review for the US Preventive Services Task Force. *JAMA* 2023; 330(3): 261-274. <https://doi.org/10.1001/jama.2023.8867>.
67. Haney EM, Huffman LH, Bougatsos C et al. Screening for Lipid Disorders in Children and Adolescents [online]. 2007 [Zugriff: 10.07.2024]. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/n/es47/pdf/>.
68. Lozano P, Henrikson NB, Morrison CC et al. Lipid Screening in Childhood for Detection of Multifactorial Dyslipidemia: A Systematic Evidence Review for the U.S. Preventive Services Task Force [online]. 2016 [Zugriff: 10.07.2024]. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/n/es140/pdf/>.
69. University of Ljubljana. Universal Familial Hypercholesterolemia Screening in Children [online]. 2023 [Zugriff: 28.03.2024]. URL: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04507984>.
70. Braamskamp M, Kastelein JJP, Kusters DM et al. Statin Initiation During Childhood in Patients With Familial Hypercholesterolemia: Consequences for Cardiovascular Risk. *J Am Coll Cardiol* 2016; 67(4): 455-456. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2015.11.021>.
71. de Boer LM, Wiegman A, Kroon J et al. Lipoprotein(a) and carotid intima-media thickness in children with familial hypercholesterolaemia in the Netherlands: a 20-year follow-up study. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2023; 11(9): 667-674. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(23\)00156-0](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(23)00156-0).
72. Walter K, Min JL, Huang J et al. The UK10K project identifies rare variants in health and disease. *Nature* 2015; 526(7571): 82-90. <https://doi.org/10.1038/nature14962>.
73. Wald DS, Kasturiratne A, Godoy A et al. Child-parent screening for familial hypercholesterolemia. *J Pediatr* 2011; 159(5): 865-867. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2011.06.006>.
74. Barry MJ, Nicholson WK, Silverstein M et al. Screening for Lipid Disorders in Children and Adolescents: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *JAMA* 2023; 330(3): 253-260. <https://doi.org/10.1001/jama.2023.11330>.
75. Shea BJ, Reeves BC, Wells G et al. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ* 2017; 358: j4008. <https://doi.org/10.1136/bmj.j4008>.
76. Wong SS, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. *J Med Libr Assoc* 2006; 94(4): 451-455.

77. Leclercq E, Leeflang MM, van Dalen EC, Kremer LC. Validation of search filters for identifying pediatric studies in PubMed. *J Pediatr* 2013; 162(3): 629-634.e2.
<https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2012.09.012>.

78. Lefebvre C, Glanville J, Briscoe S et al. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions; Version 6.4; Technical Supplement to Chapter 4: Searching for and selecting studies [online]. 2024 [Zugriff: 21.02.2024]. URL:
<https://training.cochrane.org/handbook/current/chapter-04-technical-supplement-searching-and-selecting-studies>.

A6 Studienlisten

A6.1 Liste der gesichteten systematischen Übersichten

1. Anagnostis P, Vaitsi K, Kleitsioti P 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.
<https://doi.org/10.1007/s12020-020-02302-8>.
2. Dombalis S, Nash A. The Effect of Statins in Children and Adolescents With Familial Hypercholesterolemia: A Systematic Review. *J Pediatr Health Care* 2021; 35(3): 292-303.
<https://doi.org/10.1016/j.pedhc.2020.11.007>.
3. Ghasempour G, Zamani-Garmsiri F, Shaikhnia F et al. Efficacy and Safety of Alirocumab and Evolocumab as Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin Type 9 (PCSK9) Inhibitors in Familial Hypercholesterolemia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Curr Med Chem* 2024; 31(2): 223-241. <https://doi.org/10.2174/0929867330666230228120601>.
4. Guirguis-Blake JM, Evans CV, Coppola EL et al. Screening for Lipid Disorders in Children and Adolescents: An Evidence Update for the U.S. Preventive Services Task Force [online]. 2023 [Zugriff: 19.04.2024]. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/n/es229/pdf/>.
5. Guirguis-Blake JM, Evans CV, Coppola EL et al. Screening for Lipid Disorders in Children and Adolescents: Updated Evidence Report and Systematic Review for the US Preventive Services Task Force. *JAMA* 2023; 330(3): 261-274. <https://doi.org/10.1001/jama.2023.8867>.
6. Ontario Health. Genetic Testing for Familial Hypercholesterolemia: Health Technology Assessment. *Ont Health Technol Assess Ser* 2022; 22(3): 1-155.
7. Qureshi N, Da Silva MLR, Abdul-Hamid H et al. Strategies for screening for familial hypercholesterolaemia in primary care and other community settings. *Cochrane Database Syst Rev* 2021; 10(10): CD012985. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD012985.pub2>.
8. Vuorio A, Kuoppala J, Kovanen PT et al. Statins for children with familial hypercholesterolemia. *Cochrane Database Syst Rev* 2019; 2019(11).
<https://doi.org/10.1002/14651858.CD006401.pub5>.

A6.2 Liste der ausgeschlossenen Publikationen aus der fokussierten Informationsbeschaffung

Nachfolgend aufgeführt finden sich die aus der Basis-SÜ zur Identifikation von Studien zur diagnostischen Güte identifizierten Publikationen, die nicht die Einschlusskriterien des Berichts erfüllten.

In der Basis-SÜ zur Identifikation von vergleichenden Interventionsstudien der Screeningkette wurden keine relevanten Studien identifiziert, sodass diesbezüglich für die vorliegende Nutzenbewertung keine Studien hinsichtlich ihrer Relevanz geprüft werden mussten.

A6.2.1 Recherche zu Studien zur diagnostischen Güte

Nicht D1

1. Higgins V, Asgari S, Chan MK, Adeli K. Pediatric reference intervals for calculated LDL cholesterol, non-HDL cholesterol, and remnant cholesterol in the healthy CALIPER cohort. *Clin Chim Acta* 2018; 486: 129-134. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2018.07.028>.
2. Khoury M, Manliot C, Gibson D et al. Universal screening for cardiovascular disease risk factors in adolescents to identify high-risk families: a population-based cross-sectional study. *BMC Pediatr* 2016; 16: 11. <https://doi.org/10.1186/s12887-016-0548-3>.
3. Nielsen TRH, Lausten-Thomsen U, Fonvig CE et al. Dyslipidemia and reference values for fasting plasma lipid concentrations in Danish/North-European White children and adolescents. *BMC Pediatr* 2017; 17(1): 116. <https://doi.org/10.1186/s12887-017-0868-y>.
4. Strand MF, Fredriksen PM, Hjelle OP, Lindberg M. Reference intervals for serum lipids and prevalence of dyslipidaemia in 6-12-year-old children: The Health Oriented Pedagogical Project (HOPP). *Scand J Public Health* 2018; 46(21_suppl): 21-27. <https://doi.org/10.1177/1403494818767824>.

Nicht D3

1. Balder JW, Lansberg PJ, Hof MH et al. Pediatric lipid reference values in the general population: The Dutch lifelines cohort study. *J Clin Lipidol* 2018; 12(5): 1208-1216. <https://doi.org/10.1016/j.jacl.2018.05.011>.
2. de Ferranti SD, Rodday AM, Mendelson MM et al. Prevalence of Familial Hypercholesterolemia in the 1999 to 2012 United States National Health and Nutrition Examination Surveys (NHANES). *Circulation* 2016; 133(11): 1067-1072. <https://doi.org/10.1161/circulationaha.115.018791>.
3. Elliott E, Lilly C, Murphy E et al. The Coronary Artery Risk Detection in Appalachian Communities (CARDIAC) Project: An 18 Year Review. *Curr Pediatr Rev* 2017; 13(4): 265-276. <https://doi.org/10.2174/1573400514666180117093652>.
4. Jackson CL, Keeton JZ, Eason SJ et al. Identifying Familial Hypercholesterolemia Using a Blood Donor Screening Program With More Than 1 Million Volunteer Donors. *JAMA Cardiol* 2019; 4(7): 685-689. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2019.1518>.
5. Ritchie SK, Murphy EC, Ice C et al. Universal versus targeted blood cholesterol screening among youth: The CARDIAC project. *Pediatrics* 2010; 126(2): 260-265. <https://doi.org/10.1542/peds.2009-2546>.
6. Skovby F, Micic S, Jepsen B et al. Screening for familial hypercholesterolemia by measurement of apolipoproteins in capillary blood. *Arch Dis Child* 1991; 66(7): 844-847. <https://doi.org/10.1136/adc.66.7.844>.

A6.3 Liste der ausgeschlossenen Publikationen aus der bibliografischen Recherche

A6.3.1 Recherche zu vergleichenden Interventionsstudien der Screeningkette

Nicht INS1

1. Akyea RK, Qureshi N, Kai J et al. Evaluating a clinical tool (FAMCAT) for identifying familial hypercholesterolaemia in primary care: a retrospective cohort study. *BJGP Open* 2020; 4(5). <https://doi.org/10.3399/bjgpopen20X101114>.
2. Arrobas Velilla T, Brea A, Valdivielso P et al. Implantation of a biochemical and genetic screening programme for family hypercholesterolaemia. Collaboration between the clinical laboratory and lipid units: Design of the ARIAN Project. *Clin Investig Arterioscler* 2021; 33(6): 289-295. <https://doi.org/10.1016/j.arteri.2021.03.004>.
3. Bjornsson E, Thorgeirsson G, Helgadottir A et al. Large-Scale Screening for Monogenic and Clinically Defined Familial Hypercholesterolemia in Iceland. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2021; 41(10): 2616-2628. <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.120.315904>.
4. Chua YA, Razman AZ, Ramli AS et al. Familial Hypercholesterolaemia in the Malaysian Community: Prevalence, Under-Detection and Under-Treatment. *J Atheroscler Thromb* 2021; 28(10): 1095-1107. <https://doi.org/10.5551/jat.57026>.
5. Ferrieres J, Banks V, Pillas D et al. Screening and treatment of familial hypercholesterolemia in a French sample of ambulatory care patients: A retrospective longitudinal cohort study. *PLoS One* 2021; 16(8): e0255345. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0255345>.
6. Gulizia MM, Maggioni AP, Abrignani MG et al. Prevalence Of familial hypercholeSTerolemia (FH) in Italian Patients with coronary artERy disease: The POSTER study. *Atherosclerosis* 2020; 308: 32-38. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2020.07.007>.
7. Gutierrez-Cortizo EN, Romero-Jimenez MJ, Rodriguez MEM et al. Detection of Familial Hypercholesterolemia through centralized analytical data. HF HUELVA DETECTA Program. *Endocrinol Diabetes Nutr (Engl Ed)* 2021; 68(7): 450-457. <https://doi.org/10.1016/j.endien.2021.11.017>.
8. Noto D, Spina R, Giannanco A et al. Diagnosis of familial hypercholesterolemia in a large cohort of Italian genotyped hypercholesterolemic patients. *Atherosclerosis* 2022; 347: 63-67. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2022.03.012>.
9. Semenova AE, Sergienko IV, Garcia-Giustiniani D et al. Verification of Underlying Genetic Cause in a Cohort of Russian Patients with Familial Hypercholesterolemia Using Targeted Next Generation Sequencing. *J Cardiovasc Dev Dis* 2020; 7(2). <https://doi.org/10.3390/jcdd7020016>.

10. Zamora A, Paluzie G, Garcia-Vilches J et al. Massive data screening is a second opportunity to improve the management of patients with familial hypercholesterolemia phenotype. *Clin Investig Arterioscler* 2021; 33(3): 138-147.
<https://doi.org/10.1016/j.arteri.2020.11.001>.

Nicht INS2

1. Persson Lindell O, Karlsson LO, Nilsson S et al. Clinical decision support for familial hypercholesterolemia (CDS-FH): Rationale and design of a cluster randomized trial in primary care. *Am Heart J* 2022; 247: 132-148. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2022.02.005>.

Nicht INS5

1. Cortez AB, Salvador M, Li Q, Briscoe A. Universal lipid screening in adolescents to identify familial hypercholesterolemia in a large healthcare system. *J Clin Lipidol* 2023.
<https://doi.org/10.1016/j.jacl.2023.11.016>.

2. Kordonouri O, Arens S, Lange K et al. Direct LDL-C estimation in preschoolers: Practicable first step for FH screening. *J Clin Lipidol* 2023; 17(2): 255-260.
<https://doi.org/10.1016/j.jacl.2023.02.004>.

3. Martin AC, Hooper AJ, Norman R et al. Pilot study of universal screening of children and child-parent cascade testing for familial hypercholesterolemia in Australia. *J Paediatr Child Health* 2022; 58(2): 281-287. <https://doi.org/10.1111/jpc.15700>.

4. Sustar U, Kordonouri O, Mlinaric M et al. Universal screening for familial hypercholesterolemia in 2 populations. *Genet Med* 2022; 24(10): 2103-2111.
<https://doi.org/10.1016/j.gim.2022.06.010>.

5. Yu CH, Cheng-Yen Lai J, Lin CH. School-based universal screening for hypercholesterolemia in children. *Pediatr Neonatol* 2022; 63(4): 355-360.
<https://doi.org/10.1016/j.pedneo.2021.12.013>.

Nicht INS8

1. Becker M, Adamski A, Fandel F et al. Screening for familial hypercholesterolemia in primary school children: protocol for a cross-sectional, feasibility study in Luxembourg city (EARLIE). *BMJ Open* 2022; 12(12): e066067. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2022-066067>.
2. Sanin V, Schmieder R, Ates S et al. Population-based screening in children for early diagnosis and treatment of familial hypercholesterolemia: design of the VRONI study. *Eur J Public Health* 2022; 32(3): 422-428. <https://doi.org/10.1093/eurpub/ckac007>.

A6.3.2 Recherche zu vergleichenden Interventionsstudien zum Therapiebeginn

Nicht INT1

1. Li S, Zhang HW, Guo YL et al. Familial hypercholesterolemia in very young myocardial infarction. *Sci Rep* 2018; 8(1): 8861. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-27248-w>.

2. Perez de Isla L, Watts GF, Alonso R et al. Lipoprotein(a), LDL-cholesterol, and hypertension: predictors of the need for aortic valve replacement in familial hypercholesterolaemia. *Eur Heart J* 2021; 42(22): 2201-2211.
<https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa1066>.

3. Rodenburg J, Vissers MN, Wiegman A et al. Statin treatment in children with familial hypercholesterolemia: the younger, the better. *Circulation* 2007; 116(6): 664-668.
<https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.106.671016>.

Nicht INT2

1. Lopez G, Assali Serruya R, Barchuk M et al. Sampling and processing blood samples within the South American Youth/Child cARDiovascular and Environmental (SAYCARE) Study. *Sci Rep* 2020; 10(1): 637. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-57457-1>.

Nicht INT3

1. Braamkamp MJ, Kusters DM, Wiegman A et al. Gonadal steroids, gonadotropins and DHEAS in young adults with familial hypercholesterolemia who had initiated statin therapy in childhood. *Atherosclerosis* 2015; 241(2): 427-432.
<https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2015.05.034>.

2. Stefanutti C, Pang J, Di Giacomo S et al. A cross-national investigation of cardiovascular survival in homozygous familial hypercholesterolemia: The Sino-Roman Study. *J Clin Lipidol* 2019; 13(4): 608-617. <https://doi.org/10.1016/j.jacl.2019.05.002>.

3. Tonstad S, Sivertsen M, Aksnes L, Ose L. Low dose colestipol in adolescents with familial hypercholesterolaemia. *Arch Dis Child* 1996; 74(2): 157-160.
<https://doi.org/10.1136/adc.74.2.157>.

Nicht INT4

1. Ibrahim S, Reeskamp LF, de Goeij JN et al. Beyond Early LDL Cholesterol Lowering to Prevent Coronary Atherosclerosis in Familial Hypercholesterolemia. *Eur J Prev Cardiol* 2024.
<https://doi.org/10.1093/eurjpc/zwae028>.

Nicht INT5

1. Athyros VG, Papageorgiou AA, Kontopoulos AG. Long-term treatment with atorvastatin in adolescent males with heterozygous familial hypercholesterolemia. *Atherosclerosis* 2002; 163(1): 205-206. [https://doi.org/10.1016/s0021-9150\(02\)00005-9](https://doi.org/10.1016/s0021-9150(02)00005-9).

2. Carreau V, Girardet JP, Bruckert E. Long-term follow-up of statin treatment in a cohort of children with familial hypercholesterolemia: efficacy and tolerability. *Paediatr Drugs* 2011; 13(4): 267-275. <https://doi.org/10.2165/11591650-000000000-00000>.

3. Iughetti L. Drugs for children with hypercholesterolemia: be cautious. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2009; 22(6): 483-485. <https://doi.org/10.1515/jpem.2009.22.6.483>.

4. Kolansky DM, Cuchel M, Clark BJ et al. Longitudinal evaluation and assessment of cardiovascular disease in patients with homozygous familial hypercholesterolemia. *Am J Cardiol* 2008; 102(11): 1438-1443. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2008.07.035>.
5. Navaneethan SD, Pansini F, Perkovic V et al. HMG CoA reductase inhibitors (statins) for people with chronic kidney disease not requiring dialysis. *Cochrane Database Syst Rev* 2009; (2)(2): CD007784. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD007784>.
6. Raal FJ, Pilcher GJ, Veller MG et al. Efficacy of vitamin E compared with either simvastatin or atorvastatin in preventing the progression of atherosclerosis in homozygous familial hypercholesterolemia. *Am J Cardiol* 1999; 84(11): 1344-1346, A1347. [https://doi.org/10.1016/s0002-9149\(99\)00570-6](https://doi.org/10.1016/s0002-9149(99)00570-6).

Nicht INT9

1. Braamkamp MJ, Kusters DM, Avis HJ et al. Patients With Familial Hypercholesterolemia Who Initiated Statin Treatment In Childhood Are At Lower Risk For Chd Than Their Affected Parents. *Circulation* 2013; 128(Suppl 22): A17837.
2. De Boer L, Wiegman A, Kroon J et al. Lipoprotein(A) and intima-media thickness in children with familial hypercholesterolemia: a 20-year follow-up study. *Atherosclerosis* 2023; 379(Suppl 1): S17. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2023.06.731>.
3. Gaudet D, Saheb S, Iannuzzo G et al. Long-term efficacy and safety of evinacumab in adult and adolescent patients with homozygous familial hypercholesterolemia. *Circulation* 2021; 144(Suppl 1): A12756. https://doi.org/10.1161/circ.144.suppl_1.12756.
4. Gotto AM. Efficacy and safety of statin therapy in children with familial hypercholesterolemia: a randomized controlled trial. *J Pediatr* 2005; 146(1): 144-145. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2004.10.031>.
5. Luijink IK, Wiegman A, Kastelein JJ, Hutten BA. Statin initiation during childhood in patients with familial hypercholesterolemia and cardiovascular risk after 20 years of follow-up (preliminary results). *Atheroscler Suppl* 2018; 32: 5-6. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosissup.2018.04.017>.
6. Munoz MT, Alonso M, Oyarzabal M et al. Safety and efficacy of atorvastatin vs colestipol in children and adolescents with familial hypercholesterolemia. *Circulation* 2003; 108(Suppl 4): IV-689.

A6.3.3 Recherche zu Studien zur diagnostischen Güte

Nicht D1

1. Ibrahim S, van Rooij J, Verkerk A et al. Low-Cost High-Throughput Genotyping for Diagnosing Familial Hypercholesterolemia. *Circ Genom Precis Med* 2023; 16(5): 462-469. <https://doi.org/10.1161/CIRGEN.123.004103>.

2. Ramli AS, Qureshi N, Abdul-Hamid H et al. Reducing Premature Coronary Artery Disease in Malaysia by Early Identification of Familial Hypercholesterolemia Using the Familial Hypercholesterolemia Case Ascertainment Tool (FAMCAT): Protocol for a Mixed Methods Evaluation Study. *JMIR Res Protoc* 2023; 12: e47911. <https://doi.org/10.2196/47911>.
3. Rodriguez-Gutierrez PG, Hernandez-Flores TJ, Zepeda-Olmos PM et al. High Prevalence of Familial Hypercholesterolemia Due to the Founder Effect of the LDLR c.2271del Variant in Communities of Oaxaca, Mexico. *Arch Med Res* 2024; 55(3): 102971. <https://doi.org/10.1016/j.arcmed.2024.102971>.

Nicht D3

1. Eichberger L, Kern L, Wang H et al. Universal Lipid Screening Among 9- to 11-Year-Old Children: Screening Results and Physician Management. *Clin Pediatr (Phila)* 2022; 61(3): 280-288. <https://doi.org/10.1177/00099228221075409>.
2. Kordonouri O, Arens S, Lange K et al. Direct LDL-C estimation in preschoolers: Practicable first step for FH screening. *J Clin Lipidol* 2023; 17(2): 255-260. <https://doi.org/10.1016/j.jacl.2023.02.004>.
3. Matsunaga K, Mizobuchi A, Ying Fu H et al. Universal Screening for Familial Hypercholesterolemia in Children in Kagawa, Japan. *J Atheroscler Thromb* 2022; 29(6): 839-849. <https://doi.org/10.5551/jat.62780>.

Nicht D4

1. Reese JA, Roman MJ, Deen JF et al. Dyslipidemia in American Indian Adolescents and Young Adults: Strong Heart Family Study. *J Am Heart Assoc* 2024; 13(6): e031741. <https://doi.org/10.1161/JAHA.123.031741>.
2. Yu H, Li C, Guo M et al. Age- and Gender-Specific Reference Intervals for the Fasting Serum Lipid Levels in a Pediatric Population Aged 0- $<$ 15 Years in Nanjing, China. *J Atheroscler Thromb* 2024. <https://doi.org/10.5551/jat.64270>.

Nicht D5

1. Jin J. Screening for Lipid Disorders in Children and Adolescents. *JAMA* 2023; 330(3): 292. <https://doi.org/10.1001/jama.2023.12762>.
2. Khoury M. Cascade Screening in Familial Hypercholesterolemia: Achieving Buy-In and Turning Patients Into Partners. *CJC Pediatr Congenit Heart Dis* 2023; 2(5): 219-221. <https://doi.org/10.1016/j.cjcpc.2023.06.002>.
3. McGowan MP, Cuchel M. Universal paediatric screening for familial hypercholesterolemia. *Lancet* 2024; 403(10421): 6-8. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(23\)02182-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(23)02182-7).

4. Paetow U, Kordonouri O, Schwab KO. [Advantages of Universal Early Childhood Screening for Familial Hypercholesterolaemia in Germany]. *Klin Padiatr* 2023; 235(1): 5-12. <https://doi.org/10.1055/a-1721-2611>.

Nicht D8

1. Becker M, Adamski A, Fandel F et al. Screening for familial hypercholesterolaemia in primary school children: protocol for a cross-sectional, feasibility study in Luxembourg city (EARLIE). *BMJ Open* 2022; 12(12): e066067. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2022-066067>.
2. Leipold G, Sanin V, Schunkert H. Familiäre Hypercholesterinämie; Ziel der Vroni-Studie. *Internist Prax* 2022; 64(4): 619-626.
3. Sanin V, Schmieder R, Ates S et al. Population-based screening in children for early diagnosis and treatment of familial hypercholesterolemia: design of the VRONI study. *Med Genet* 2022; 34(1): 41-51. <https://doi.org/10.1515/medgen-2022-2115>.

A7 Bewertung der Qualität der Basis-SÜs

Die Bewertung der Qualität der Informationsbeschaffung der Basis-SÜs erfolgte in Anlehnung an AMSTAR 2, Items 1, 4 und 5 [75].

Tabelle 22: Bewertung der Informationsbeschaffung zur systematischen Übersicht Guirguis-Blake 2023 [9,66]

1. Did the research questions and inclusion criteria for the review include the components of PICO?	✓ yes
4. Did the review authors use a comprehensive literature search strategy?	✓ yes
5. Did the review authors perform study selection in duplicate?	✓ yes
Bei der Bewertung wurden die Bewertungen der vorangegangenen Versionen der systematischen Übersicht ebenfalls berücksichtigt [67,68].	

Tabelle 23: Bewertung der Informationsbeschaffung zur systematischen Übersicht Qureshi 2021 [65]

1. Did the research questions and inclusion criteria for the review include the components of PICO?	✓ yes
4. Did the review authors use a comprehensive literature search strategy?	✓ yes
5. Did the review authors perform study selection in duplicate?	✓ yes

A8 Suchstrategien

A8.1 Bibliografische Datenbanken

Suche nach systematischen Übersichten

1. MEDLINE

Suchoberfläche: Ovid

- Ovid MEDLINE® ALL 1946 to February 20, 2024
- Es wurde folgender Filter übernommen: Systematische Übersicht: Wong [76] – High specificity strategy
- pädiatrische Studie: Leclercq [77] (adaptiert)

#	Searches
1	exp Dyslipidemias/
2	(dyslipid?emia* or hyperlipid?emia* or hypercholesterol?emia*).ti,ab.
3	or/1-2
4	exp pediatrics/
5	(infan* or newborn* or new-born or perinat* or neonat* or baby or baby* or babies or toddler* or minors or minors* or boy or boys or boyfriend or boyhood or girl* or kid or kids or child or child* or children* or schoolchild* or schoolchild or adolescen* or juvenil* or youth* or teen* or under*age* or pubescen* or pediatric* or paediatric* or paediatric* or prematur* or preterm*).af.
6	(school child or school child* or school or school*).ti,ab.
7	or/4-6
8	and/3,7
9	Cochrane database of systematic reviews.jn.
10	(search or MEDLINE or systematic review).tw.
11	meta analysis.pt.
12	or/9-11
13	12 not (exp animals/ not humans.sh.)
14	and/8,13
15	14 and (english or german or multilingual or undetermined).lg.
16	limit 15 to yr="2019 -Current"

2. International HTA Database

Suchoberfläche: INAHTA

#	Searches
1	„Dyslipidemias“[mhe]
2	(dyslipidemia*OR dyslipidaemia* OR hyperlipidemia* OR hyperlipidaemia* OR hypercholesterolemia* OR hypercholesterolaemia*)[title] OR (dyslipidemia*OR dyslipidaemia* OR hyperlipidemia* OR hyperlipidaemia* OR hypercholesterolemia* OR hypercholesterolaemia*)[abs]
3	#1 OR #2
4	*FROM 2019 TO 2024
5	#3 AND #4

Suche nach Primärstudien

Suche nach Primärstudien: vergleichende Interventionsstudien der Screeningkette

1. MEDLINE

Suchoberfläche: Ovid

- Ovid MEDLINE® 1946 to March 04, 2024

Es wurde folgender Filter übernommen:

- RCT: Lefebvre [78] – Cochrane Highly Sensitive Search Strategy for identifying randomized trials in MEDLINE: sensitivity-maximizing version (2023 revision)
- Non-RCT: Search filter with best sensitivity for controlled NRS (Ovid MEDLINE, adapted from PubMed) [56]
- pädiatrische Studie: Leclercq [77] (adaptiert)

#	Searches
1	exp Dyslipidemias/
2	(dyslipid?emi* or hyperlipid?emi* or hypercholesterol?emi*).ti,ab.
3	or/1-2
4	exp pediatrics/
5	(infan* or newborn* or new-born or perinat* or neonat* or baby or baby* or babies or toddler* or minors or minors* or boy or boys or boyfriend or boyhood or girl* or kid or kids or child or child* or children* or schoolchild* or schoolchild or adolescen* or juvenil* or youth* or teen* or under*age* or pubescen* or pediatric* or paediatric* or paediatric* or prematur* or preterm*).af.
6	(school child or school child* or school or school*).ti,ab.
7	or/4-6
8	Mass Screening/
9	screen*.ti,ab.
10	or/8-9
11	and/3,7,10
12	exp Randomized controlled Trial/
13	controlled clinical trial.pt.
14	(randomized or placebo or randomly or trial or groups).ab.
15	drug therapy.fs.
16	or/12-15
17	exp animals/ not humans.sh.
18	16 not 17
19	exp cohort studies/ or exp epidemiologic studies/ or exp clinical trial/ or exp evaluation studies as topic/ or exp statistics as topic/
20	((control and (group* or study)) or (time and factors) or program or survey* or ci or cohort or comparative stud* or evaluation studies or follow-up*).mp.
21	or/19-20
22	or/18,21
23	(animals/ not humans/) or comment/ or editorial/ or exp review/ or meta analysis/ or consensus/ or exp guideline/
24	hi.fs. or case report.mp.
25	or/23-24
26	22 not 25
27	11 and 26
28	27 and (english or german or multilingual or undetermined).lg.
29	28 and 20200305:3000.(dt).

2. Embase

Suchoberfläche: Ovid

- Embase 1974 to 2024 March 04

Es wurde folgender Filter übernommen:

- RCT: Wong [76] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity
- pädiatrische Studie: Leclercq [77] (adaptiert)

#	Searches
1	exp hyperlipidemia/
2	dyslipidemia/
3	*hyperlipoproteinemia type 2/
4	(dyslipid?emi* or hyperlipid?emi* or hypercholesterol?emi*).ti,ab.
5	or/1-4
6	exp pediatrics/
7	(infan* or newborn* or new-born or perinat* or neonat* or baby or baby* or babies or toddler* or minors or minors* or boy or boys or boyfriend or boyhood or girl* or kid or kids or child or child* or children* or schoolchild* or schoolchild or adolescen* or juvenil* or youth* or teen* or under*age* or pubescen* or pediatric* or paediatric* or paediatric* or prematur* or preterm*).af.
8	(school child or school child* or school or school*).ti,ab.
9	or/6-8
10	screen*.ti,ab.
11	(random* or double-blind*).tw.
12	placebo*.mp.
13	or/11-12
14	and/5,9-10,13
15	14 not medline.cr.
16	15 not (exp animal/ not exp human/)
17	16 not (Conference Abstract or Conference Review or Editorial).pt.
18	17 not ((afrikaans or albanian or arabic or armenian or azerbaijani or basque or belorussian or bosnian or bulgarian or catalan or chinese or croatian or czech or danish or dutch or english or esperanto or estonian or finnish or french or gallegan or georgian or german or greek or hebrew or hindi or hungarian or icelandic or indonesian or irish gaelic or italian or japanese or korean or latvian or lithuanian or macedonian or malay or norwegian or persian or polish or polyglot or portuguese or pushto or romanian or russian or scottish gaelic or serbian or slovak or slovene or spanish or swedish or thai or turkish or ukrainian or urdu or uzbek or vietnamese) not (english or german)).lg.
19	18 and 20200305:3000.(dc).

3. The Cochrane Library

Suchoberfläche: Wiley

- Cochrane Central Register of Controlled Trials: Issue 2 of 12, February 2024

Es wurde folgender Filter übernommen:

- pädiatrische Studie: Leclercq [77] (adaptiert)

#	Searches
#1	[mh „Dyslipidemias“]
#2	(dyslipid?emi* or hyperlipid?emi* or hypercholesterol?emi*):ti,ab
#3	#1 or #2
#4	[mh „pediatrics“]
#5	(infan* or newborn* or new-born or perinat* or neonat* or baby or baby* or babies or toddler* or minors or minors* or boy or boys or boyfriend or boyhood or girl* or kid or kids or child or child* or children* or schoolchild* or schoolchild or adolescen* or juvenil* or youth* or teen* or under*age* or pubescen* or pediatric* or paediatric* or paediatric* or prematur* or preterm*)
#6	(school child or school child* or school or school*):ti,ab
#7	#4 or #5 or #6
#8	[mh „Mass Screening“]
#9	screen*:ti,ab
#10	#8 or #9
#11	#3 and #7 and #10
#12	#11 not (*clinicaltrial*gov* or *trialssearch*who* or *clinicaltrialsregister*eu* or *anzctr*org*au* or *trialregister*nli* or *irct*ir* or isrcn or *controlled*trials*com* or *drks*de*):so
#13	#12 not ((language next (afr or ara or aze or bos or bul or car or cat or chi or cze or dan or dut or es or est or fin or fre or gre or heb or hrv or hun or ice or ira or ita or jpn or ko or kor or lit or nor or peo or per or pol or por or pt or rom or rum or rus or slo or slv or spa or srp or swe or tha or tur or ukr or urd or uzb)) not (language near/2 (en or eng or english or ger or german or mul or unknown))) with Cochrane Library publication date Between Mar 2020 and Mar 2024, in Trials

Suche nach Primärstudien: vergleichende Interventionsstudien zum Therapiebeginn

1. MEDLINE

Suchoberfläche: Ovid

- Ovid MEDLINE® 1946 to March 27, 2024

Es wurde folgender Filter übernommen:

- RCT: Lefebvre [78] – Cochrane Highly Sensitive Search Strategy for identifying randomized trials in MEDLINE: sensitivity-and precision maximizing version (2023 revision)

- Non-RCT: Search filter with best sensitivity for controlled NRS (Ovid MEDLINE, adapted from PubMed) [56]
- pädiatrische Studie: Leclercq [77] (adaptiert)

#	Searches
1	exp Hyperlipoproteinemia Type II/ or Hyperlipidemias/
2	familial hypercholesterol?emia*.ti,ab.
3	or/1-2
4	exp pediatrics/
5	(infan* or newborn* or new-born or perinat* or neonat* or baby or baby* or babies or toddler* or minors or minors* or boy or boys or boyfriend or boyhood or girl* or kid or kids or child or child* or children* or schoolchild* or schoolchild or adolescen* or juvenil* or youth* or teen* or under*age* or pubescen* or pediatric* or paediatric* or peadiatric* or prematur* or preterm*).af.
6	(school child or school child* or school or school*).ti,ab.
7	or/4-6
8	and/3,7
9	exp Randomized controlled Trial/
10	controlled clinical trial.pt.
11	(randomized or placebo or randomly).ab.
12	clinical trials as topic.sh.
13	trial.ti.
14	or/9-13
15	exp animals/ not humans.sh.
16	14 not 15
17	exp cohort studies/ or exp epidemiologic studies/ or exp clinical trial/ or exp evaluation studies as topic/ or exp statistics as topic/
18	((control and (group* or study)) or (time and factors) or program or survey* or ci or cohort or comparative stud* or evaluation studies or follow-up*).mp.
19	or/17-18
20	or/16,19
21	(animals/ not humans/) or comment/ or editorial/ or exp review/ or meta analysis/ or consensus/ or exp guideline/
22	hi.fs. or case report.mp.
23	or/21-22
24	20 not 23
25	and/8,24
26	limit 25 to yr="1995 -Current"

2. Embase

Suchoberfläche: Ovid

- Embase 1974 to 2024 March 27

Es wurden folgende Filter übernommen:

- RCT: Wong [76] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity
- pädiatrische Studie: Leclercq [77] (adaptiert)

#	Searches
1	*hypercholesterolemia/
2	*hyperlipidemia/
3	exp „familial hypercholesterolemia“/
4	familial hypercholesterol?emia*.ti,ab.
5	or/1-4
6	exp pediatrics/
7	(infan* or newborn* or new-born or perinat* or neonat* or baby or baby* or babies or toddler* or minors or minors* or boy or boys or boyfriend or boyhood or girl* or kid or kids or child or child* or children* or schoolchild* or schoolchild or adolescen* or juvenil* or youth* or teen* or under*age* or pubescen* or pediatric* or paediatric* or paediatric* or prematur* or preterm*).af.
8	(school child or school child* or school or school*).ti,ab.
9	or/6-8
10	(random* or double-blind*).tw.
11	placebo*.mp.
12	or/10-11
13	and/5,9,12
14	13 not medline.cr.
15	14 not (exp animal/ not exp human/)
16	15 not (Conference Abstract or Conference Review or Editorial).pt.
17	16 not ((afrikaans or albanian or arabic or armenian or azerbaijani or basque or belorussian or bosnian or bulgarian or catalan or chinese or croatian or czech or danish or dutch or english or esperanto or estonian or finnish or french or gallegan or georgian or german or greek or hebrew or hindi or hungarian or icelandic or indonesian or irish gaelic or italian or japanese or korean or latvian or lithuanian or macedonian or malay or norwegian or persian or polish or polyglot or portuguese or pushto or romanian or russian or scottish gaelic or serbian or slovak or slovene or spanish or swedish or thai or turkish or ukrainian or urdu or uzbek or vietnamese) not (english or german)).lg.
18	limit 17 to yr="1995 -Current"

3. The Cochrane Library

Suchoberfläche: Wiley

- Cochrane Central Register of Controlled Trials: Issue 2 of 12, February 2024

Es wurde folgender Filter übernommen:

- pädiatrische Studie: Leclercq [77] (adaptiert)

#	Searches
#1	[mh ^"Hyperlipidemias"]
#2	[mh „Hyperlipoproteinemia Type II“]
#3	(familial NEXT hypercholesterol?emia*):ti,ab
#4	#1 or #2 OR #3
#5	[mh „pediatrics“]
#6	(infan* or newborn* or new-born or perinat* or neonat* or baby or baby* or babies or toddler* or minors or minors* or boy or boys or boyfriend or boyhood or girl* or kid or kids or child or child* or children* or schoolchild* or schoolchild or adolescen* or juvenil* or youth* or teen* or under*age* or pubescen* or pediatric* or paediatric* or prematur* or preterm*)
#7	(school child or school child* or school or school*):ti,ab
#8	#5 or #6 or #7
#9	#4 and #8
#10	#9 not (*clinicaltrial*gov* or *trialsearch*who* or *clinicaltrialsregister*eu* or *anzctr*org*au* or *trialregister*nl* or *irct*ir* or isrctn or *controlled*trials*com* or *drks*de*):so
#11	#10 not ((language next (afr or ara or aze or bos or bul or car or cat or chi or cze or dan or dut or es or est or fin or fre or gre or heb or hrv or hun or ice or ira or ita or jpn or ko or kor or lit or nor or peo or per or pol or por or pt or rom or rum or rus or slo or slv or spa or srp or swe or tha or tur or ukr or urd or uzb)) not (language near/2 (en or eng or english or ger or german or mul or unknown))) with Publication Year from 1995 to 2024, in Trials

Suche nach Primärstudien: Studien zur diagnostischen Güte

1. MEDLINE

Suchoberfläche: Ovid

- Ovid MEDLINE® 1946 to April 02, 2024

Es wurde folgender Filter übernommen:

- pädiatrische Studie: Leclercq [77] (adaptiert)

#	Searches
1	exp Dyslipidemias/
2	(dyslipid?emi* or hyperlipid?emi* or hypercholesterol?emi*).ti,ab.
3	or/1-2
4	exp pediatrics/
5	(infan* or newborn* or new-born or perinat* or neonat* or baby or baby* or babies or toddler* or minors or minors* or boy or boys or boyfriend or boyhood or girl* or kid or kids or child or child* or children* or schoolchild* or schoolchild or adolescen* or juvenil* or youth* or teen* or under*age* or pubescen* or pediatric* or paediatric* or pediatric* or prematur* or preterm*).af.
6	(school child or school child* or school or school*).ti,ab.
7	or/4-6
8	Mass Screening/
9	screen*.ti,ab.
10	or/8-9
11	and/3,7,10
12	11 and 20220511:3000.(dt).

2. Embase

Suchoberfläche: Ovid

- Embase 1974 to 2024 April 03

Es wurde folgender Filter übernommen:

- pädiatrische Studie: Leclercq [77] (adaptiert)

#	Searches
1	exp hyperlipidemia/
2	dyslipidemia/
3	*hyperlipoproteinemia type 2/
4	(dyslipid?emi* or hyperlipid?emi* or hypercholesterol?emi*).ti,ab.
5	or/1-4
6	exp pediatrics/
7	(infan* or newborn* or new-born or perinat* or neonat* or baby or baby* or babies or toddler* or minors or minors* or boy or boys or boyfriend or boyhood or girl* or kid or kids or child or child* or children* or schoolchild* or schoolchild or adolescen* or juvenil* or youth* or teen* or under*age* or pubescen* or pediatric* or paediatric* or paediatric* or prematur* or preterm*).af.
8	(school child or school child* or school or school*).ti,ab.
9	or/6-8
10	screen*.ti,ab.
11	and/4,9-10
12	11 not medline.cr.
13	12 not (exp animal/ not exp human/)
14	13 not (Conference Abstract or Conference Review or Editorial).pt.
15	14 not ((afrikaans or albanian or arabic or armenian or azerbaijani or basque or belorussian or bosnian or bulgarian or catalan or chinese or croatian or czech or danish or dutch or english or esperanto or estonian or finnish or french or gallegan or georgian or german or greek or hebrew or hindi or hungarian or icelandic or indonesian or irish gaelic or italian or japanese or korean or latvian or lithuanian or macedonian or malay or norwegian or persian or polish or polyglot or portuguese or pushto or romanian or russian or scottish gaelic or serbian or slovak or slovene or spanish or swedish or thai or turkish or ukrainian or urdu or uzbek or vietnamese) not (english or german)).lg.
16	15 and 20220511:3000.(dc).

3. The Cochrane Library

Suchoberfläche: Wiley

- Cochrane Central Register of Controlled Trials: Issue 3 of 12, March 2024

Es wurde folgender Filter übernommen:

- pädiatrische Studie: Leclercq [77] (adaptiert)

#	Searches
#1	[mh „Dyslipidemias“]
#2	(dyslipid?emi* or hyperlipid?emi* or hypercholesterol?emi*):ti,ab
#3	#1 or #2
#4	[mh „pediatrics“]
#5	(infan* or newborn* or new-born or perinat* or neonat* or baby or baby* or babies or toddler* or minors or minors* or boy or boys or boyfriend or boyhood or girl* or kid or kids or child or child* or children* or schoolchild* or schoolchild or adolescen* or juvenil* or youth* or teen* or under*age* or pubescen* or pediatric* or paediatric* or paediatric* or prematur* or preterm*)
#6	(school child or school child* or school or school*):ti,ab
#7	#4 or #5 or #6
#8	[mh „Mass Screening“]
#9	screen*:ti,ab
#10	#8 or #9
#11	#3 and #7 and #10
#12	#11 not (*clinicaltrial*gov* or *trialssearch*who* or *clinicaltrialsregister*eu* or *anzctr*org*au* or *trialregister*nli* or *irct*ir* or isrcn or *controlled*trials*com* or *drks*de*)
#13	#12 not ((language next (afr or ara or aze or bos or bul or car or cat or chi or cze or dan or dut or es or est or fin or fre or gre or heb or hrv or hun or ice or ira or ita or jpn or ko or kor or lit or nor or peo or per or pol or por or pt or rom or rum or rus or slo or slv or spa or srp or swe or tha or tur or ukr or urd or uzb)) not (language near/2 (en or eng or english or ger or german or mul or unknown))) with Cochrane Library publication date Between May 2022 and Mar 2024, in Trials

A8.2 Studienregister

1. ClinicalTrials.gov

Anbieter: U.S. National Institutes of Health

- URL: <http://www.clinicaltrials.gov>
- Eingabeoberfläche: Basic Search

Suchstrategie
(dyslipidemia OR dyslipidaemia OR hyperlipidemia OR hyperlipidaemia OR hypercholesterolemia OR hypercholesterolaemia) [Condition/Disease] // Age: child (birth - 17)

2. EU Clinical Trials Register

Anbieter: European Medicines Agency

- URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search>
- Eingabeoberfläche: Basic Search

Suchstrategie
dyslipidemi* OR dyslipidaemi* OR hyperlipidemi* OR hyperlipidaemi* OR hypercholesterolem* OR hypercholesterolaemi* // Select Age Range: Under 18

3. Clinical Trials Information System

Anbieter: European Medicines Agency

- URL: <https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en>
- Eingabeoberfläche: Basic Search (Contain any of these terms:)

Suchstrategie
dyslipidemia, dyslipidaemia, hyperlipidemia, hyperlipidaemia, hypercholesterolemia, hypercholesterolaemia

4. International Clinical Trials Registry Platform Search Portal

Anbieter: World Health Organization

- URL: <https://trialsearch.who.int>
- Eingabeoberfläche: Standard Search

Suchstrategie
„familial hypercholesterolemia“ OR „familial hypercholesterolaemia“
dyslipidemia OR dyslipidaemia OR hyperlipidemia OR hyperlipidaemia OR hypercholesterolemia OR hypercholesterolaemia // Search for clinical trials in children

A9 Offenlegung von Beziehungen der externen Sachverständigen

Im Folgenden sind die Beziehungen des externen Sachverständigen zusammenfassend dargestellt. Alle Informationen beruhen auf Selbstangaben der einzelnen Person anhand des „Formblatts zur Offenlegung von Beziehungen“. Die in diesem Formblatt aufgeführten Fragen finden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung.

Externer Sachverständiger

Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6	Frage 7
Das, Anibh	ja	ja	ja	ja	ja	nein	nein

Im „Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen“ wurden folgende 7 Fragen gestellt:

Frage 1: Sind oder waren Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor bei einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband angestellt oder für diese / dieses / diesen selbstständig oder ehrenamtlich tätig bzw. sind oder waren Sie freiberuflich in eigener Praxis tätig?

Frage 2: Beraten Sie oder haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor eine Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. eine Klinik, eine Einrichtung der Selbstverwaltung, eine Fachgesellschaft, ein Auftragsforschungsinstitut), ein pharmazeutisches Unternehmen, einen Medizinproduktehersteller oder einen industriellen Interessenverband beraten (z. B. als Gutachter/-in, Sachverständige/r, in Zusammenhang mit klinischen Studien als Mitglied eines sogenannten Advisory Boards / eines Data Safety Monitoring Boards [DSMB] oder Steering Committees)?

Frage 3: Haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor direkt oder indirekt von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband Honorare erhalten (z. B. für Vorträge, Schulungstätigkeiten, Stellungnahmen oder Artikel)?

Frage 4: Haben Sie oder hat Ihr Arbeitgeber bzw. Ihre Praxis oder die Institution, für die Sie ehrenamtlich tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband sogenannte Drittmittel erhalten (d. h. finanzielle Unterstützung z. B. für Forschungsaktivitäten, die Durchführung klinischer Studien, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen)? Sofern Sie in einer größeren Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, z. B. Klinikabteilung, Forschungsgruppe.

Frage 5: Haben Sie oder hat Ihr Arbeitgeber bzw. Ihre Praxis oder die Institution, für die Sie ehrenamtlich tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor sonstige finanzielle oder geldwerte Zuwendungen, z. B. Ausrüstung, Personal, Unterstützung bei der Ausrichtung einer Veranstaltung, Übernahme von Reisekosten oder Teilnahmegebühren für Fortbildungen / Kongresse erhalten von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen,

einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband? Sofern Sie in einer größeren Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, z. B. Klinikabteilung, Forschungsgruppe.

Frage 6: Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einem Auftragsforschungsinstitut), eines pharmazeutischen Unternehmens, eines Medizinprodukteherstellers oder eines industriellen Interessenverbands? Besitzen Sie Anteile eines sogenannten Branchenfonds, der auf pharmazeutische Unternehmen oder Medizinproduktehersteller ausgerichtet ist? Besitzen Sie Patente für ein pharmazeutisches Erzeugnis, ein Medizinprodukt, eine medizinische Methode oder Gebrauchsmuster für ein pharmazeutisches Erzeugnis oder ein Medizinprodukt?

Frage 7: Sind oder waren Sie jemals an der Erstellung einer medizinischen Leitlinie oder klinischen Studie beteiligt, die eine mit diesem Projekt vergleichbare Thematik behandelt/e? Gibt es sonstige Umstände, die aus Sicht von unvoreingenommenen Betrachtenden als Interessenkonflikt bewertet werden können, z. B. Aktivitäten in gesundheitsbezogenen Interessengruppierungen bzw. Selbsthilfegruppen, politische, akademische, wissenschaftliche oder persönliche Interessen?