

Familiäre Hypercholesterinämie

Diagnostik, Therapie und Screening

U. Makhmudova^{1,2,3}, N. Buchmann^{1,2,3}, M. Nauck⁴, U. Landmesser^{1,2,3,5}, T. Winter⁴, E. Steinhagen-Thiessen^{2,6,7}, Charité Berlin

Die familiäre Hypercholesterinämie ist eine genetische Störung, die zu erhöhten Cholesterinspiegeln und einem erhöhten Risiko für Herz-Kreislauf-Erkrankungen führt. Ein flächendeckendes Screening ist in Deutschland noch nicht etabliert, obwohl ein frühzeitiges Erkennen und Intervenieren schwerwiegende Folgen der Erkrankung verhindern könnte.

Ätiologie und Prävalenz

Die familiäre Hypercholesterinämie (FH) ist eine angeborene Störung des Fettstoffwechsels, die sich ab Geburt durch eine deutliche Erhöhung des Low-Density-Lipoprotein-Cholesterin (LDL-C) im Blut auszeichnet. Dies führt frühzeitig zu Atherosklerose und kardiovaskulären Erkrankungen. Die Ausprägung und Häufigkeit der klinischen Folgen können abhängig von der Schwere des genetischen Defekts sowie anderen (kardiovaskulären) Risikofaktoren variieren. Die Prävalenz der FH wird auf ca. 1:200–1:300 geschätzt [1, 2]. Das bedeutet, dass ca. 25–40 Millionen Menschen weltweit betroffen sind. Es werden jedoch lediglich 1–10% dieser Fälle diagnostiziert [3]. Patienten mit einer vorzeitigen koronaren Herzerkrankung (KHK) weisen dabei eine um ca. 20-fach erhöhte Prävalenz der FH auf [1].

Die monogene FH wird hauptsächlich durch Mutationen in den Genen des LDL-Rezeptors (LDL-R), Apolipoprotein B (ApoB) und des Proproteinconvertase Subtilisin/Kexin Typ 9 (PCSK9) verursacht (**Abb. 1**) [4, 5], welche autosomal dominant vererbt werden. In ca. 80% der Fälle liegen Mutationen im LDL-R-Gen zugrunde, ApoB- und PCSK9-Mutationen sind mit etwa 5% bzw. <1% selten. LDL-R- und ApoB-Mutationen, die zu einer monogenen FH führen, sind Loss-of-Function-Mutationen, die die Bindung von LDL-C an den LDL-R beeinträchtigen (**Abb. 1**). PCSK9-Genmutationen dagegen sind Gain-of-Function-Mutationen, die den Abbau von LDL-R im Lysosom erhöhen und die Verfügbarkeit von LDL-R für die Aufnahme von LDL-C verringern [6].

Eine äußerst seltene Variante der FH wird autosomal rezessiv vererbt und ist mit einer Mutation im LDL-R-Adaptor-Protein-1 (LDLRAP1)-Gen assoziiert (**Abb. 1**).

Heterozygot betroffene Patienten haben in der Regel LDL-C-Spiegel zwischen 190–450 mg/dl (4,9–11,6 mmol/l). Träger der seltenen homozygoten FH (HoFH) (Prävalenz ~1:300.000) können weitaus höhere LDL-C-Spiegel auch >1.000 mg/dl (>26 mmol/l) aufweisen [7]. Patienten mit so schwerwiegenden Veränderungen können bereits vor Erreichen des 20. Lebensjahrs an Komplikationen der vorzeitigen KHK sterben [5, 8]. Zudem tritt bei der homozygoten Form häufig (ca. 40% der Fälle) eine supravalvuläre Aortenstenose auf, die mit einer besonders schlechten Prognose assoziiert ist [9].

Diagnostik

Obwohl international einheitliche Kriterien für die FH-Diagnose fehlen, existieren diagnostische Risikoscores, die bei der

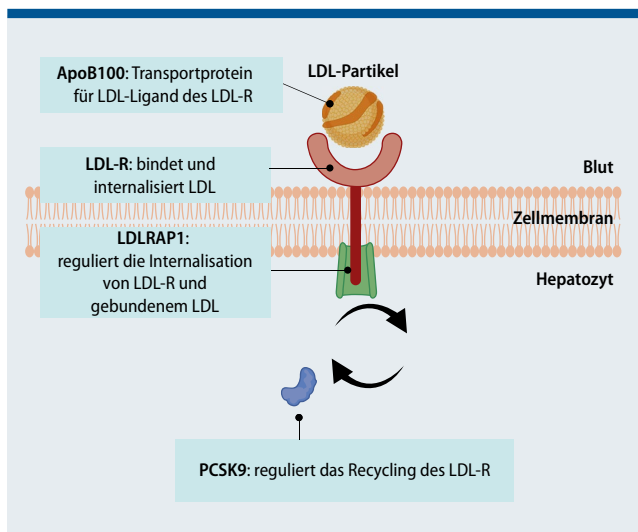


Abb. 1: Häufige Mutationen bei familiärer Hypercholesterinämie: Low-Density-Lipoprotein-Rezeptor (LDL-R), Apolipoprotein B (ApoB) und Proproteinconvertase Subtilisin/Kexin Typ 9 (PCSK9)

¹Klinik für Kardiologie, Angiologie und Intensivmedizin; Deutsches Herzzentrum der Charité, Campus Benjamin Franklin, Hindenburgdamm 30, 12203 Berlin

²Friede Springer Cardiovascular Prevention Center bei Charité, Hindenburgdamm 30, 12203 Berlin

³Charité – Universitätsmedizin Berlin, corporate member of Freie Universität Berlin and Humboldt-Universität zu Berlin, Klinik/Centrum, Charitéplatz 1, 10117 Berlin

⁴Institut für Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin, Universitätsmedizin Greifswald, 17489 Greifswald

⁵Deutsches Zentrum für Herz-Kreislauf-Forschung E.V., Oudenarder Str. 16, 13347 Berlin

⁶Lipidambulanz, Klinik für Endokrinologie, Charité – Universitätsmedizin Berlin, Charitéplatz 1, 10117 Berlin

⁷Universität Rostock, Lipidambulanz, Ernst Heydemannstr. 61, 18057 Rostock

Tab. 1: Dutch-Lipid-Clinic-Network-Diagnosekriterien für familiäre Hypercholesterinämie [15].

Kriterien	Punkte
Familiäre Vorgeschichte	
Verwandter 1. Grades* mit bekannter frühzeitiger Koronar- oder Gefäßkrankung (Männer: < 55 Jahre; Frauen: < 60 Jahre)	1
Verwandter 1. Grades* mit dokumentiertem LDL-C-Wert > 95. Perzentile für das jeweilige Alter und Geschlecht	1
Verwandter 1. Grades* mit Sehnenxanthom und/oder Arcus cornealis	2
Kinder < 18 Jahre mit LDL-C-Wert > 95. Perzentile für das jeweilige Alter und Geschlecht	2
Klinische Vorgeschichte	
Patient mit frühzeitiger KHK (Männer: < 55 Jahre; Frauen: < 60 Jahre)	2
Patient mit frühzeitiger zerebrovaskulärer oder peripher-vaskulärer Erkrankung (Männer: < 55 Jahre; Frauen: < 60 Jahre)	1
Körperliche Untersuchung^a	
Sehnenxanthome	6
Arcus cornealis vor einem Alter von 45 Jahren	4
LDL-C-Spiegel	
LDL-C-Wert: ≥ 325 mg/dl (8,5 mmol/l)	8
LDL-C-Wert: 251–325 mg/dl (6,5–8,4 mmol/l)	5
LDL-C-Wert: 191–250 mg/dl (5,0–6,4 mmol/l)	3
LDL-C-Wert: 155–190 mg/dl (4,0–4,9 mmol/l)	1
DNA-Analyse	
Funktionelle Mutation im LDL-R-, ApoB- oder PCSK9-Gen	8
<i>Nur einen Punktwert pro Gruppe wählen, den höchsten zutreffenden.</i>	
<i>Diagnose (die Diagnose basiert auf der Gesamtzahl der erhaltenen Punkte): Eine „eindeutige“ FH-Diagnose erfordert > 8 Punkte; eine „wahrscheinliche“ FH-Diagnose erfordert 6–8 Punkte; eine „mögliche“ FH-Diagnose erfordert 3–5 Punkte.</i>	
<i>^a Schließen sich gegenseitig aus (d. h. maximal 6 Punkte, wenn beides vorliegt)</i>	
<i>* Anmerkung der DGK: Im Gegensatz zum deutschen Sprachgebrauch bezeichnet die internationale Literatur und damit die ESC-Guideline auch Geschwister als Angehörige ersten Grades. Für die kardiovaskuläre Risikobewertung sollte auch in Deutschland die internationale Definition gewählt werden.</i>	

klinischen Einschätzung der Erkrankung behilflich sind, wie z. B. der weitverbreitete Dutch-Lipid-Clinic-Network-Score (Tab. 1), das Simon-Broome-Register oder die National-Lipid-Association-Kriterien [10]. Zur Einschätzung, ob eine FH vorliegt, sind insbesondere eine positive familiäre Anamnese, Zeichen der klinischen Manifestationen, frühzeitige KHK und eine erhöhte LDL-C-Konzentration richtungweisend. Bei Erwachsenen sollte die FH bei LDL-C-Werten > 190 mg/dl (> 4,9 mmol/L) in Betracht gezogen werden, bei Kindern bei LDL-C-Werten > 150 mg/dl (> 4,0 mmol/L) [7]. Tendinöse Xanthome in Verbindung mit erhöhten LDL-C-Spiegeln gelten als spezifisch für FH. Solche Xanthome weisen histologische Merkmale auf, die der „Schaumbildung“ und Lipidansammlung in atherosklerotischen Plaques ähneln [10, 11]. Eine Analyse der deutschen Kohorten mit klinischer Diagnose der FH zeigte, dass nur 7% dieser Patienten eine Hauterscheinung zeigen [12].

Im Falle einer nachgewiesenen Mutation besteht für die Betroffenen ein 22-fach höheres Risiko für KHK im Vergleich zu Personen mit vergleichbar erhöhtem LDL-C, bei denen jedoch keine Mutation nachgewiesen wurde (Abb. 2) [13]. Darüber hinaus ermöglicht die molekulargenetische Diagnose bei HoFH die Einschätzung, ob noch eine Restfunktion des LDL-R vorhanden ist [13]. Im Falle eines kompletten Funktionsausfalls unterstreicht dies die Notwendigkeit einer Apheresetherapie oder neuer Behandlungsansätze wie z. B. der Angiopoietin-like 3 (ANGPTL3)-Inhibition [13]. Studien haben zudem gezeigt, dass ein positives Ergebnis in genetischen Untersuchungen zu einer verbesserten Therapieadhärenz führt [14]. In den EAS/ESC-Leitlinien wird daher empfohlen, die FH anhand klinischer Kriterien zu diagnostizieren und immer wenn möglich durch eine DNA-Analyse zu bestätigen (IC-Empfehlung) [15]. Cholesterinsenkende Medikamente sind zur Behandlung von Patienten mit klinischer Diagnose der FH unabhängig von den Ergebnissen genetischer Tests indiziert [11].

In ca. 10–40% der Fälle einer klinisch diagnostizierten FH kann diese durch eine genetische Testung nicht bestätigt werden [8]. Das liegt teilweise an monogenetischen Mutationen, die bisher noch nicht beschrieben wurden. In anderen Fällen liegt eine polygene Hypercholesterinämie vor, bei der mehrere Genvarianten/ Einzelnukleotid-Polymorphismen kumulativ zu erhöhten Cholesterinwerten führen [16, 17].

Für die Risikostratifizierung ist eine Messung des Lipoproteins(a) (Lp(a)) bei Patientin mit FH wichtig [18]. Hohe Lp(a)-Konzentrationen beeinflussen LDL-C-Werte, und können zu einer fehlerhaften Klassifizierung in den diagnostischen Kriterien für FH führen [18]. Außerdem stellt das Lp(a) einen eigenständigen Risikofaktor dar, der zur Erhöhung des kardiovaskulären Risikos erheblich beiträgt [19, 20]. Die International Atherosclerosis Society (IAS) empfiehlt bei Personen mit FH und erhöhtem Lp(a) ein Kaskadenscreening zur Identifizierung der Angehörigen 1. Grades mit erhöhten Lp(a)-Konzentrationen [18].

Screening

Das FH-Pädiatrie-Screening ist durch die Europäische Kommission als eine der besten Praktiken in der Prävention nicht übertragbarer Krankheiten anerkannt [21]. Die ersten Screening-Programme für FH basieren auf Kaskadentests, bei denen die erstgradigen Verwandten von Indexfällen auf FH getestet werden. Das sind aber in der Regel Zufallsentdeckungen und die betroffenen Personen werden häufig zu spät identifiziert. In vielen Ländern wie z. B. den Niederlanden, Dänemark, Österreich, Irland, Lettland, Norwegen, Portugal, Spanien oder Schweden wird ein landesweites Kaskadenscreening durchgeführt [21]. In der Slowakei und Slowenien ist ein flächendeckendes pädiatrisches FH-Screening bereits etabliert [21].

In Deutschland wird derzeit das FH-Screening bei Kindern im Rahmen des regionalen Fr1dolin-Programms in Niedersachsen [22] sowie in der Vroni-Studie in Bayern [23] umgesetzt. In der Vroni-Studie werden Kinder im Alter von 5–14 Jahren mit einem LDL-C-Wert über 130 mg/dl genetisch auf FH getestet. Bei einem positiven Ergebnis erfolgt die Aufklärung und weitere Behandlung durch die Kinder- und Jugend-

ärzte. In einem zweiten Schritt werden die Eltern, Großeltern und Geschwister der betroffenen Kinder kontaktiert und ebenfalls auf erhöhte LDL-C-Werte untersucht und behandelt [23]. Die Fr1dolin-Studie schließt Kinder im Alter von 2–6 Jahren ein [22].

Nach den aktuellen S2k-Leitlinien zur Diagnostik und Therapie von Hyperlipidämien bei Kindern und Jugendlichen besteht ab dem zweiten Lebensjahr die Möglichkeit eines „selektiven“ Screenings, wenn anamnestische Hinweise auf FH vorliegen. Darüber hinaus wird ein Screening auf FH im Rahmen der Vorsorgeuntersuchung U9 ab dem 5. Lebensjahr empfohlen, dies wird jedoch noch nicht flächendeckend durchgeführt [24]. Dieses Vorgehen hat die Limitation, dass nicht alle Kinder erfasst werden können, insbesondere wenn bei den Eltern noch keine arteriosklerotische Erkrankung diagnostiziert wurde oder eine Familienanamnese nicht möglich ist [24].

Neugeborenencreening

Im Rahmen des routinemäßigen Neugeborenencreenings werden derzeit in Deutschland 15 verschiedene angeborene Stoffwechsel- und Hormonstörungen untersucht [25]. Dies erfolgt durch einen kleinen Stich in die Ferse des Neugeborenen, wobei die Blutropfen auf speziellem Filterpapier aufgefangen werden (Trockenblutkarten).

Die Screeningkriterien nach Wilson und Jungner für das Neugeborenencreening legen bestimmte Anforderungen fest (Tab. 2) [26]. Diese sind für die FH erfüllt, da der Pathomechanismus der Atherosklerose seit vielen Jahren intensiv erforscht wird und es in diesem Bereich ein solides Wissen gibt. Eine frühe Identifizierung der Atherosklerose ist mithilfe von nicht invasiven und strahlenfreien bildgebenden Verfahren gut möglich. Zudem stehen heute ausreichende Therapieoptionen zur frühzeitigen Behandlung von Kindern und Jugendlichen mit FH zur Verfügung [3, 18, 27, 28]. Die Ergebnisse der Kosteneffektivitätsstudien zeigen, dass ein Früherkennungs- und Behandlungsprogramm für FH bei Kindern eine lohnende Investition darstellen könnte, sowohl in Bezug auf die Gesundheit als auch auf die Kosten [29, 30].

Für die Bestimmung von LDL-C und ggf. anderen Markern des Cholesterinstoffwechsels stehen validierte und seit Jahrzehnten in klinischer Praxis eingesetzte Methoden zur Verfügung. Außerdem stellt die Analyse der Cholesterinstoffwechselparameter aus den Trockenblutkarten eine gut verfügbare, einfache und schnelle Methode zum FH-Screening bei Neugeborenen dar [31]. So müssen keine zusätzlichen Blutentnahmen erfolgen. Eine erste analytische Validation der Cholesterin-, LDL-C-, ApoB-Assays aus Trockenblutkarten zeigte eine hohe Korrelation mit den gemessenen Serumkonzentrationen [31]. Eine Arbeitsgruppe aus den USA hat kürzlich Cholesterin-, LDL-C- sowie ApoB-Werte von ~ 10.000 Neugeborenen aus getrockneten Blutropfen gemessen [32]. Die größte Variabilität in der Verteilung der Biomarker wurde bei LDL-C und ApoB festgestellt, was einer FH-Prävalenz von 1:300 entsprechen könnte. Diese Verteilungscharakteristiken deuten darauf hin, dass LDL-C und ApoB die besten Kandidaten für das Neugeborenencreening auf FH sein könnten.

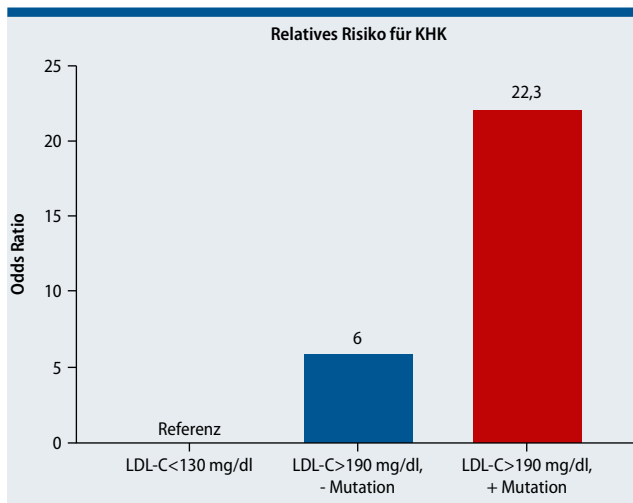


Abb. 2: Nachweis von Mutationen der familiären Hypercholesterinämie sowie das verbundene Risiko für eine koronare Herzkrankheit (KHK). Modifiziert nach Khera et al. [55].

Tab. 2: WHO-Screening-Prinzipien (von Wilson und Jungner) [26]

	Kriterium
1	Bedeutung der Erkrankung für Gesundheit
2	Pathophysiologie und Krankheitsverlauf
3	Die Erkrankung muss eine identifizierbare Frühphase haben
4	Die Behandlung im Frühstadium muss wirksamer sein als im Spätstadium
5	Es muss einen geeigneten Test für die Entdeckung der Frühphase der Erkrankung geben
6	Der Test muss für die Bevölkerung annehmbar sein
7	Die Untersuchungsintervalle des Screeningtests müssen im vor hinein bekannt sein
8	Es sollten vereinbarte Grundsätze dafür geben, welche Fälle behandelt werden
9	Die Kosten sollten in einem wirtschaftlich ausgewogenen Verhältnis zu den möglichen Kosten der medizinischen Versorgung insgesamt stehen
10	Die Fallerkennung sollte ein kontinuierlicher Vorgang sein und kein „Ein-für-alle-Mal“-Projekt

Das Neugeborenencreening ermöglicht es, alle Kinder zu Beginn ihres Lebens auf FH zu untersuchen und die notwendigen Maßnahmen rechtzeitig zu ergreifen. Dieser Zeitpunkt ist besonders günstig, um auch die Eltern zu erreichen, die möglicherweise noch nicht über ihr kardiovaskuläres Risiko informiert sind. Bereits bei der Diagnose können Maßnahmen zur Änderung des Familienlebensstils eingeführt werden. In einer Umfrage zeigten Eltern von Kindern, bei denen entweder FH oder eine genetische Erkrankung diagnostiziert wurde, großes Interesse an einem Neugeborenencreening für die FH [3].

Die Motivation für diese Untersuchung resultierte aus dem Wunsch, die Diagnose des Kindes zu kennen, sowie der Gelegenheit zur frühzeitigen Implementierung von Lebensstiländerungen. In Deutschland wurde das Neugeborenen-Screening auf FH im Rahmen des internationalen EU-Projektes in Mecklenburg-Vorpommern sowie in Polen durchgeführt (nicht veröffentlicht). Dabei zeigte sich eine hohe Teilnahme (Response-Rate: 99,9%).

Therapieoptionen bei Erwachsenen und Kindern

Die Dyslipidämie-Leitlinien der EAS/ESC empfehlen für Kinder und Erwachsene mit FH und atherosklerotischer kardiovaskulärer Erkrankung (ASCVD) einen Zielwert für das LDL-C von weniger als 55 mg/dl (1,4 mmol/l) sowie eine Reduktion um 50% vom Ausgangswert (IA-Empfehlung) [15]. In der primären Prävention wird empfohlen, ein Zielwert von <70 mg/dl (<1,8 mmol/l) anzustreben. Bei Personen mit einem hohen kardiovaskulären Risikoprofil sollte sogar ein Zielwert <55 mg/dl (<1,4 mmol/l) in Betracht gezogen werden (IIA-Empfehlung) [15]. Für Kinder mit einer FH empfiehlt das Konsensusstatement der European Atherosclerosis Society einen Zielwert von <135 mg/dl (<3,5 mmol/l) [8].

Statine gelten als Erstlinientherapie der FH. Sollte der Zielwert nicht erreicht werden, wird empfohlen, Ezetimib hinzuzufügen. Wenn trotz einer Kombinationstherapie die angestrebten Zielwerte nicht erreicht werden, sollte die Behandlung mit Bempedoinsäure und ggf. PCSK9-Inhibitoren eskaliert werden.

Statine

Laut einer Cochrane-Analyse, senken Statine bei Kindern mit heterozygoter FH (HeFH) den LDL-C-Wert um ca. 25% bezogen auf den Ausgangswert [34]. Im Vergleich zur Placebogruppe wurden im Hinblick auf das Sicherheitsprofil keine signifikanten Unterschiede bei kurz- und langfristigen unerwünschten Ereignissen in der Statingruppe festgestellt. In einer 10-jährigen Nachbeobachtungsstudie wurden zudem keine Differenzen im Wachstum, in der Reifung (einschließlich der sexuellen Entwicklung gemäß Tanner-Stadieneinteilung) oder im Bildungsniveau zwischen Behandlungs- und Placebogruppe beobachtet [35]. In einer weiteren Studie, die Kinder mit FH einschloss und 20 Jahre nachbeobachtete, wurden ebenfalls keine Unterschiede in den Transaminasen und Kreatinkinasen sowie in schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen zwischen der Therapie mit Statinen und der Behandlung mit Placebo beschrieben [36]. Eine frühzeitige Statintherapie konnte darüber hinaus die Zunahme in der Karotis-Intima-Media-Dicke verlangsamen und die kardiovaskuläre Ereignisrate reduzieren. Interessanterweise brachen nur 2% der Kinder die Behandlung dauerhaft aufgrund von Nebenwirkungen ab. Mehr als 80% der Jugendlichen nahmen die Statine regelmäßig ein. All diese Ergebnisse zeigen, dass Statine auch bei Kindern und Jugendlichen gut verträglich sind. Derzeit stehen mehrere zugelassene Statine zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen zur Verfügung: Lovastatin, Simvastatin, Atorvastatin und Fluvastatin ab 10 Jahren, Pitavastatin und Pravastatin ab 8 Jahren sowie Rosuvastatin ab 6 Jahren.

Ezetimib

Der Cholesterinaufnahmehemmer Ezetimib kann als Monotherapie oder in Kombination mit Statinen eingesetzt werden, wenn die maximale Dosis von Statinen nicht ausreicht, um das LDL-C-Ziel zu erreichen. Bei Kindern mit FH im Alter von 10–17 Jahren führte Ezetimib in Kombination mit Simvastatin zu einer zusätzlichen Reduktion des LDL-C-Werts um 16% im Vergleich zu Simvastatin allein [37]. Darüber hinaus hatte Ezetimib keinen nachteiligen Einfluss auf das Wachstum, auf die körperliche Entwicklung, auf die sexuelle Entwicklung oder auf die Menstruationszykluslänge bei Mädchen [37]. Ezetimib ist für Kinder ab 10 Jahren mit FH zugelassen; die empfohlene Dosierung beträgt 10 mg.

Bempedoinsäure

Bempedoinsäure hemmt die Cholesterinsynthese in der Leber, indem sie die Adenosintriphosphat(ATP)-Citrat-Lyase blockiert. In einer gepoolten Analyse von Phase-3-Studien bei Patienten mit einer HeFH senkte Bempedoinsäure das LDL-C um ~22% [38]. Die Wirkung und Sicherheitsprofil des Medikamentes bei Kindern im Alter von 6–14 Jahren werden derzeit in einer klinischen Studie überprüft [39].

PCSK9-Antikörper

Die PCSK9-Antikörper Evolocumab und Alirocumab binden das PCSK9-Protein im Blut, was zu einer erhöhten Expression von LDL-R an den Hepatozyten führt und somit zu einer vermehrten Aufnahme von LDL-C in die Leber. Beide Antikörper wurden in randomisierten Studien bei Patienten mit einer FH untersucht. In randomisierten Studien reduzierten Evolocumab und Alirocumab das LDL-C bei Personen mit einer HoFH um etwa 20–25% und mit einer HeFH um 55–60% [40, 41, 42, 43, 44]. Beide Medikamente zeigen ein gutes Sicherheitsprofil sowohl bei Erwachsenen als auch bei Kindern [40, 41, 42, 43, 44]. Bei Kindern ist aktuell Evolocumab ab 10 Jahren zugelassen.

Inclisiran

Die doppelsträngige kleine interferierende Ribonukleinsäure (siRNA) Inclisiran richtet sich gegen die Messenger-RNA von PCSK9 und hemmt dessen Translation. Bei Personen mit HeFH konnte gezeigt werden, dass Inclisiran das LDL-C um ~40% senkt [45]. Die Wirksamkeit und das Sicherheitsprofil von Inclisiran bei Kindern mit HeFH und HoFH werden derzeit in klinischen Studien untersucht [46]. Weitere PCSK9-RNA-Targeting-Medikamente sind derzeit in der klinischen Entwicklung [47, 48]. Des Weiteren gibt es vielversprechende Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats (CRISPR)-basierte Geneditierungstechnologien gegen das PCSK9-Gen, wie z. B. Base Editors, von denen der erste bereits in einer klinischen Studie bei Patienten mit HeFH geprüft wird [49].

Therapieoptionen bei HoFH

Bei Kindern mit einer HoFH sollte eine Therapie zum Zeitpunkt der Diagnose begonnen werden [27]. Da die HoFH durch sehr hohe LDL-C-Werte charakterisiert ist, wird von Beginn

an ein Kombinationstherapie (Statine und Ezetimib) empfohlen [27]. Es stehen bei HoFH auch weitere neue Therapieansätze wie Lopitamid und ANGPTL3-Antikörper (Evinacumab) zur Verfügung. Weitere ANGPTL3-Hemmer, wie die siRNA ARO-ANG3 und das Antisense Oligonucleotide (ASO) LY3561774 befinden sich derzeit in der klinischen Entwicklung [27, 50, 51, 52, 53]. Außerdem kann die Lipoproteinapherese eingesetzt werden, wenn nur eine unzureichende Senkung des LDL-C durch die medikamentöse Therapie erfolgt oder wenn neue medikamentöse Therapien nicht verfügbar sind [18]. In seltenen Fällen kann bei Patienten mit HoFH eine Lebertransplantation in Betracht gezogen werden, insbesondere für stark betroffene Kinder mit biallelischen Null-Varianten [18].

In ~ 80% der Fälle von FH ist eine LDL-R-Mutation in Form einer Funktionsverlustmutation vorhanden. Daher stellt die Gensupplementation eine vielversprechende Methode zur Substitution des LDL-R dar [27]. Eine Studie, die diesen Ansatz bei Patienten mit HoFH untersuchen sollte, wurde jedoch kürzlich vorzeitig abgebrochen [54].

Fazit für die Praxis

Die FH zählt zu den häufigsten genetischen Erkrankungen. Ein erhöhter LDL-C-Wert kann zu frühzeitigem Auftreten von kardiovaskulären Erkrankungen und deren Folgen, wie z. B. einem Myokardinfarkt oder einem Schlaganfall führen. Bislang bleibt die FH in Deutschland und weltweit unterdiagnostiziert und somit unterbehandelt. Aufgrund der weitreichenden gesundheitlichen Folgen für die Betroffenen und der hohen Prävalenz in der Bevölkerung ist eine Verbesserung des Screenings notwendig. Ein flächendeckendes Screening kann z. B. durch ein Neugeborenencreening erfolgen. Dies könnte nicht nur eine frühzeitige Intervention bei den betroffenen Kindern, sondern auch – durch ein Kaskadenscreening – eine Identifikation betroffener Angehöriger ermöglichen. Es stehen bereits verschiedene Therapieoptionen zur Verfügung, die eine frühe Behandlung und Verbesserung der (kardiovaskulären) Prognose ermöglichen.

Literatur

1. Beheshti SO, Madsen CM, Varbo A, Nordestgaard BG. Worldwide Prevalence of Familial Hypercholesterolemia. *Journal of the American College of Cardiology*. 2020;75(20):2553-2566. doi:10.1016/j.jacc.2020.03.057
2. 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. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.119.044795
3. Raal FJ, Hovingh GK, Catapano AL. Familial hypercholesterolemia treatments: Guidelines and new therapies. *Atherosclerosis*. 2018;277:483-492. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2018.06.859
4. Defesche JC, Gidding SS, Harada-Shiba M, Hegele RA, Santos RD, Wierzbicki AS. Familial hypercholesterolaemia. *Nat Rev Dis Primers*. 2017;3(1):17093. doi:10.1038/nrdp.2017.93
5. 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. doi:10.1093/eurheartj/ehv157
6. Vrablik M, Tichý L, Freiburger T, Blaha V, Satny M, Hubacek JA. Genetics

of Familial Hypercholesterolemia: New Insights. *Front Genet*. 2020;11:574474. doi:10.3389/fgene.2020.574474

7. Klose G, Laufs U, März W, Windler E. Familial Hypercholesterolemia. *Deutsches Ärzteblatt international*. Published online August 4, 2014. doi:10.3238/arztebl.2014.0523
8. 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. *European Heart Journal*. 2013;34(45):3478-3490. doi:10.1093/eurheartj/ehz273
9. Zhang R, Xie J, Zhou J, et al. Supravalvular Aortic Stenosis and the Risk of Premature Death Among Patients With Homozygous Familial Hypercholesterolemia. *The American Journal of Cardiology*. 2021;145:58-63. doi:10.1016/j.amjcard.2020.12.080
10. McGowan MP, Hosseini Dehkordi SH, Moriarty PM, Duell PB. Diagnosis and Treatment of Heterozygous Familial Hypercholesterolemia. *JAHA*. 2019;8(24):e013225. doi:10.1161/JAHA.119.013225
11. Tandirerung FJ. The Clinical Importance of Differentiating Monogenic Familial Hypercholesterolemia from Polygenic Hypercholesterolemia. *Curr Cardiol Rep*. 2022;24(11):1669-1677. doi:10.1007/s11886-022-01783-5
12. Katzmann JL, Lehmann M, Tünnemann-Tarr A, et al. Cutaneous manifestations in familial hypercholesterolaemia. *Atherosclerosis*. 2021;333:116-123. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2021.07.007
13. Schulze-Bahr E, Klaassen S, Gerull B, et al. Gendiagnostik bei kardiovaskulären Erkrankungen: Konsensuspapier der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie (DGK), der Gesellschaft für Humangenetik (GFH) und der Deutschen Gesellschaft für Pädiatrische Kardiologie (DGPK). *Kardiologie*. 2023;17(5):300-349. doi:10.1007/s12181-023-00622-3
14. Lee S, Akiyama LE, Aljenedil S, Rivière JB, Ruel I, Genest J. Genetic testing for familial hypercholesterolemia: Impact on diagnosis, treatment and cardiovascular risk. *Eur J Prev Cardiol*. 2019;26(12):1262-1270. doi:10.1177/2047487319829746
15. Mach F, Baigent C, Catapano AL, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J*. 2020;41(1):111-188. doi:10.1093/eurheartj/ehz455
16. Wang J, Dron JS, Ban MR, et al. Polygenic Versus Monogenic Causes of Hypercholesterolemia Ascertained Clinically. *ATVB*. 2016;36(12):2439-2445. doi:10.1161/ATVBAHA.116.308027
17. O'Sullivan JW, Raghavan S, Marquez-Luna C, et al. Polygenic Risk Scores for Cardiovascular Disease: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*. 2022;146(8). doi:10.1161/CIR.0000000000001077
18. Watts GF, Gidding SS, Hegele RA, et al. International Atherosclerosis Society guidance for implementing best practice in the care of familial hypercholesterolaemia. *Nat Rev Cardiol*. Published online June 15, 2023. doi:10.1038/s41569-023-00892-0
19. Ference BA, Ginsberg HN, Graham I, et al. Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease. 1. Evidence from genetic, epidemiologic, and clinical studies. A consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel. *Eur Heart J*. 2017;38(32):2459-2472. doi:10.1093/eurheartj/ehx144
20. Kronenberg F, Mora S, Stroes ESG, et al. Lipoprotein(a) in atherosclerotic cardiovascular disease and aortic stenosis: a European Atherosclerosis Society consensus statement. *European Heart Journal*. 2022;43(39):3925-3946. doi:10.1093/eurheartj/ehac361
21. Gidding SS, Wiegman A, Groselj U, et al. Paediatric familial hypercholesterolaemia screening in Europe: public policy background and recommendations. *European Journal of Preventive Cardiology*. 2022;29(18):2301-2311. doi:10.1093/eurjpc/zwac200
22. Kordonouri O, Lange K, Boettcher I, et al. New approach for detection of LDL-hypercholesterolemia in the pediatric population: The Fr1dolint-Trial in Lower Saxony, Germany. *Atherosclerosis*. 2019;280:85-91. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2018.11.011
23. 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. doi:10.1093/eurpub/ckac007
24. Chourdakis M, Buderus S, Dokoupil K, et al. S2k-Leitlinien zur Diagnostik und Therapie von Hyperlipidämien bei Kindern und Jugendlichen. 2015.

25. Deutsche Gesellschaft für Neugeborenen-Screening e.V. <https://www.screening-dgns.de/>
26. Wilson, James Maxwell Glover, Gunnar Jungner, and World Health Organization. "Principles and practice of screening for disease." (1968).
27. Cuchel M, Raal FJ, Hegele RA, et al. 2023 Update on European Atherosclerosis Society Consensus Statement on Homozygous Familial Hypercholesterolaemia: new treatments and clinical guidance. *European Heart Journal*. Published online May 2, 2023;ehad197. doi:10.1093/eurheartj/ehad197
28. Mainieri F, Tagi VM, Chiarelli F. Recent Advances on Familial Hypercholesterolemia in Children and Adolescents. *Biomedicines*. 2022;10(5):1043. doi:10.3390/biomedicines10051043
29. Ademi Z, Norman R, Pang J, et al. Cost-effectiveness and Return on Investment of a Nationwide Case-Finding Program for Familial Hypercholesterolemia in Children in the Netherlands. *JAMA Pediatr*. 2023;177(6):625. doi:10.1001/jamapediatrics.2023.0763
30. Jackson CL, Huschka T, Borah B, et al. Cost-effectiveness of cascade genetic testing for familial hypercholesterolemia in the United States: A simulation analysis. *American Journal of Preventive Cardiology*. 2021;8:100245. doi:10.1016/j.ajpc.2021.100245
31. Held PK, Campbell K, Wiberley-Bradford AE, Lasarev M, Horner V, Peterson A. Analytical Validation of Familial Hypercholesterolemia Biomarkers in Dried Blood Spots. *Int J Neonatal Screen*. 2022;8(1):14. doi:10.3390/ijns8010014
32. Held PK, Lasarev M, Zhang X, et al. Familial Hypercholesterolemia Biomarker Distribution in Dried Blood Spots. *The Journal of Pediatrics*. 2023;259:113469. doi:10.1016/j.jpeds.2023.113469
33. Tobik K, Orland KM, Zhang X, Garcia K, Peterson AL. Parental Attitudes and Ideas Regarding Newborn Screening for Familial Hypercholesterolemia. *Matern Child Health J*. 2023;27(6):978-983. doi:10.1007/s10995-023-03640-5
34. Vuorio A, Kuoppala J, Kovanen PT, et al. Statins for children with familial hypercholesterolemia. *Cochrane Cystic Fibrosis and Genetic Disorders Group*, ed. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. Published online November 7, 2019. doi:10.1002/14651858.CD006401.pub5
35. 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. doi:10.1001/jama.2014.8892
36. Luirink 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. doi:10.1056/NEJMoa1816454
37. Van Der Graaf A, Cuffie-Jackson C, Vissers MN, et al. Efficacy and Safety of Coadministration of Ezetimibe and Simvastatin in Adolescents With Heterozygous Familial Hypercholesterolemia. *Journal of the American College of Cardiology*. 2008;52(17):1421-1429. doi:10.1016/j.jacc.2008.09.002
38. Duell PB, Banach M, Catapano AL, et al. Efficacy and safety of bempedoic acid in patients with heterozygous familial hypercholesterolemia: Analysis of pooled patient-level data from phase 3 clinical trials. *Atherosclerosis*. 2020;315:e12-e13. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2020.10.050
39. US National Library of Medicine. [clinicaltrials.gov. NCT05694260](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT05694260)
40. Defesche JC, Stefanutti C, Langslet G, et al. Efficacy of alirocumab in 1191 patients with a wide spectrum of mutations in genes causative for familial hypercholesterolemia. *Journal of Clinical Lipidology*. 2017;11(6):1338-1346.e7. doi:10.1016/j.jacl.2017.08.016
41. Santos RD, Stein EA, Hovingh GK, et al. Long-Term Evolocumab in Patients With Familial Hypercholesterolemia. *Journal of the American College of Cardiology*. 2020;75(6):565-574. doi:10.1016/j.jacc.2019.12.020
42. Santos RD, Ruzza A, Hovingh GK, et al. Evolocumab in Pediatric Heterozygous Familial Hypercholesterolemia. *N Engl J Med*. 2020;383(14):1317-1327. doi:10.1056/NEJMoa2019910
43. Daniels S, Caprio S, Chaudhari U, et al. PCSK9 inhibition with alirocumab in pediatric patients with heterozygous familial hypercholesterolemia: The ODYSSEY KIDS study. *Journal of Clinical Lipidology*. 2020;14(3):322-330.e5. doi:10.1016/j.jacl.2020.03.001
44. Bruckert E, Caprio S, Wiegman A, et al. Efficacy and Safety of Alirocumab in Children and Adolescents With Homozygous Familial Hypercholesterolemia: Phase 3, Multinational Open-Label Study. *ATVB*. 2022;42(12):1447-1457. doi:10.1161/ATVBAHA.122.317793
45. Raal FJ, Kallend D, Ray KK, et al. Inclisiran for the Treatment of Heterozygous Familial Hypercholesterolemia. *N Engl J Med*. 2020;382(16):1520-1530. doi:10.1056/NEJMoa1913805
46. Reijman MD, Schweizer A, Peterson ALH, et al. Rationale and design of two trials assessing the efficacy, safety, and tolerability of inclisiran in adolescents with homozygous and heterozygous familial hypercholesterolaemia. *European Journal of Preventive Cardiology*. 2022;29(9):1361-1368. doi:10.1093/eurjpc/zwac025
47. Brandts J, Ray KK. Novel and future lipid-modulating therapies for the prevention of cardiovascular disease. *Nat Rev Cardiol*. Published online April 13, 2023. doi:10.1038/s41569-023-00860-8
48. Katzmann JL, Gouni-Berthold I, Laufs U. PCSK9 Inhibition: Insights From Clinical Trials and Future Prospects. *Front Physiol*. 2020;11:595819. doi:10.3389/fphys.2020.595819
49. Kingwell K. Base editors hit the clinic. *Nat Rev Drug Discov*. 2022;21(8):545-547. doi:10.1038/d41573-022-00124-z
50. Watts GF, Schwabe C, Scott R, et al. RNAi inhibition of angiotensin-like protein 3 (ANGPTL3) with ARO-ANG3 mimics the lipid and lipoprotein profile of familial combined hypolipidemia. *European Heart Journal*. 2020;41(Supplement_2):ehaa946.3331. doi:10.1093/ehjci/ehaa946.3331
51. Arrowhead Pharmaceuticals. Study of ARO-ANG3 in Participants With Homozygous Familial Hypercholesterolemia (HOFH). Published February 1, 2022. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05217667>
52. US National Library of Medicine. [ClinicalTrials.gov. Accessed September 27, 2023. clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05256654](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT05256654)
53. Brandts J, Ray KK. Small interfering RNA to proprotein convertase subtilisin/kexin type 9: transforming LDL-cholesterol-lowering strategies. *Curr Opin Lipidol*. 2020;31(4):182-186. doi:10.1097/MOL.0000000000000691
54. US Library of Medicine. [ClinicalTrials.gov. Accessed September 27, 2023. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT02651675](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT02651675)
55. Khara AV, Won HH, Peloso GM, et al. Diagnostic Yield and Clinical Utility of Sequencing Familial Hypercholesterolemia Genes in Patients With Severe Hypercholesterolemia. *Journal of the American College of Cardiology*. 2016;67(22):2578-2589. doi:10.1016/j.jacc.2016.03.520

Interessenkonflikt

Die Autoren erklären, dass sich bei der Erstellung des Beitrages von keinen wirtschaftlichen Interessen leiten ließen. Sie legen folgende potenzielle Interessenkonflikte offen: keine.
Der Verlag erklärt, dass die inhaltliche Qualität des Beitrags durch zwei unabhängige Gutachten bestätigt wurde. Werbung in dieser Zeitschriftenausgabe hat keinen Bezug zur CME-Fortbildung.
Der Verlag garantiert, dass die CME-Fortbildung sowie die CME-Fragen frei sind von werblichen Aussagen und keinerlei Produktempfehlungen enthalten. Dies gilt insbesondere für Präparate, die zur Therapie des dargestellten Krankheitsbildes geeignet sind.



Dr. med. Umidakhon Makhmudova
Deutsches Herzzentrum der Charité
Hindenburgdamm 30
12203 Berlin
umidakhon.makhmudova@dhzc-charite.de

Familiäre Hypercholesterinämie

Teilnehmen und Punkte sammeln können Sie

- als e.Med-Abonnent*in von SpringerMedizin.de
- als registrierte*r Abonnent*in dieser Fachzeitschrift



Dieser CME-Kurs ist auf [SpringerMedizin.de/CME](https://www.springermedizin.de/CME) zwölf Monate verfügbar. Sie finden ihn, wenn Sie den Titel in das Suchfeld eingeben. Alternativ können Sie auch mit der Option „Kurse nach Zeitschriften“ zum Ziel navigieren oder den QR-Code links scannen.

? Wie hoch ist die Prävalenz der heterozygoten familiären Hypercholesterinämie?

- Die Prävalenz beträgt: 1:100–1:200
- Die Prävalenz beträgt: 1:200–1:300
- Die Prävalenz beträgt: 1:500–1:1.000
- Die Prävalenz beträgt: 1:1.000–1:2.000
- Die Prävalenz beträgt: 1:10.000–1:20.000

? Wie wird die familiäre Hypercholesterinämie in der Regel vererbt?

- Sie wird autosomal rezessiv vererbt.
- Sie wird autosomal dominant vererbt.
- Sie wird geschlechtsgebunden rezessiv vererbt.
- Sie wird geschlechtsgebunden dominant vererbt.
- Die familiäre Hypercholesterinämie wird **nicht** vererbt.

? Welche Mutation kommt am häufigsten bei der familiären Hypercholesterinämie vor?

- Eine Mutation im Apolipoprotein B(ApoB)-Gen.
- Eine Mutation im Low-Density-Lipoprotein-Rezeptor.
- Eine Mutation im PCSK9-Gen.
- Eine Mutation im APOA5-Gen.
- Eine Mutation im APOC3-Gen.

? Bei welchem Phänotyp der familiären Hypercholesterinämie ist der Cholesterinspiegel besonders hoch, wodurch das kardiovaskuläre Risiko bereits sehr früh im Leben ansteigt?

- Beim heterozygoten Phänotyp.
- Beim homozygoten und compound-heterozygoten Phänotyp.
- Beim compound-heterozygoten Phänotyp.
- Beim polygenetischen Phänotyp.
- Beim pseudo-heterozygoten Phänotyp.

? Welche der folgenden Kriterien ist **nicht** im Dutch-Lipid-Clinic-Network-Score erfasst?

- Der Low-Density-Lipoprotein-Cholesterinspiegel.
- Die Sehnenxanthome.
- Der Gesamtcholesterinspiegel.
- Eine frühzeitige koronare Herzkrankheit.
- Die genetische Analyse.

? 56-jähriger Patient mit einer koronaren Herzkrankheit (Erstdiagnose mit 49 Jahren) stellt sich in der Lipidambulanz vor. Sein Vater hat mit 50 Jahren einen Herzinfarkt erlitten. In der körperlichen Untersuchung fallen weder Sehnenxanthome noch ein Arcus cornealis auf. Das LDL-Cholesterin liegt bei 5,2 mmol/L. Welchen Punktwert erreicht der Patient im Dutch-Lipid-Clinic-Network-Score und wie lautet die Diagnose?

- Eine familiäre Hypercholesterinämie ist unwahrscheinlich (0–2 Punkte).
- Es liegt eine mögliche familiäre Hypercholesterinämie vor (3–5 Punkte).
- Eine familiäre Hypercholesterinämie ist wahrscheinlich (6–8 Punkte).
- Eine familiäre Hypercholesterinämie liegt definitiv vor (> 8 Punkte).
- Eine Diagnose kann anhand dieser Daten nicht gestellt werden.

? Ab welchem Alter ist Rosuvastatin zugelassen?

- Ab einem Alter von 5 Jahren.
- Ab einem Alter von 6 Jahren.
- Ab einem Alter von 7 Jahren.
- Ab einem Alter von 8 Jahren.
- Ab einem Alter von 10 Jahren.

Dieser CME-Kurs wurde von der Bayerischen Landesärztekammer mit zwei Punkten in der Kategorie I (tutoriel unterstützte Online-Maßnahme) zur zertifizierten Fortbildung freigegeben und ist damit auch für andere Ärztekammern anerkennungsfähig.

Für eine erfolgreiche Teilnahme müssen 70% der Fragen richtig beantwortet werden. Pro Frage ist jeweils nur eine Antwortmöglichkeit zutreffend. Bitte beachten Sie, dass Fragen wie auch Antwortoptionen online abweichend vom Heft in zufälliger Reihenfolge ausgespielt werden.

Bei inhaltlichen Fragen erhalten Sie beim Kurs auf SpringerMedizin.de/CME tutorielle Unterstützung. Bei technischen Problemen erreichen Sie unseren Kundenservice kostenfrei unter der Nummer 0800 7780777 oder per Mail unter kundenservice@springermedizin.de.

? Welches der folgenden Kriterien wird in den WHO-Screening-Kriterien nicht erfasst?

- Die Bedeutung der Erkrankung.
- Die familiäre Anamnese.
- Das Vorhandensein eines geeigneten Tests.
- Die Behandlung im Frühstadium muss wirksamer sein als im Spätstadium.
- Pathophysiologie und Krankheitsverlauf müssen verstanden sein.

? Wen schließt ein Kaskadenscreening bei einer familiären Hypercholesterinämie mit ein?

- Erstgradige Angehörige des Indexfalls.
- Alle Angehörige des Indexfalls.
- Nur die Kinder des Indexfalls.
- Nur die Geschwister des Indexfalls.
- Nur die Angehörige mit klinischen Symptomen und/oder kardiovaskulären Vorerkrankungen.

? Zu welchem Zeitpunkt ist ein Screening auf familiäre Hypercholesterinämie unabhängig von der Familienanamnese aktuell in Deutschland (nach S2k-Leitlinie) empfohlen?

- Bei der Geburt.
- Zwischen dem 10–14 Lebensjahr.
- Zwischen dem 15–20 Lebensjahr.
- Ab dem 20 Lebensjahr.
- Im Rahmen einer Vorsorgeuntersuchung (z. B. U9-Vorsorgeuntersuchung).

SpringerMedizin.de/CME

Abonnenten aufgepasst! So sammeln Sie CME-Punkte mit CardioVasc

Abonnenten von CardioVasc können kostenlos an den CME-Modulen der Zeitschrift teilnehmen. Dazu müssen Sie sich das Online-Angebot von CardioVasc auf www.SpringerMedizin.de/CME einmalig freischalten.

So einfach geht's:

► 1. Registrieren und einloggen

Um Fortbildungseinheiten auf SpringerMedizin.de/CME bearbeiten zu können, müssen Sie sich einmalig mit Ihrer Abonummer registrieren. Sollten Sie noch keinen SpringerMedizin-Zugang haben, registrieren Sie sich bitte zunächst (Berufsnachweis erforderlich). Sind Sie bereits bei SpringerMedizin.de registriert, können Sie unter Mein Profil Ihr CardioVasc-Abo hinzufügen, Ihre Abonummer hinterlegen und somit alle CME-Kurse Ihrer Zeitschrift freischalten. Ihre Abonummer finden Sie auf dem Ihrem Adressticket.

► 2. Beitrag auswählen

CME-Kurse meiner Fachzeitschriften auswählen: Unter CME auf SpringerMedizin.de finden Sie die Kursliste. Sie umfasst alle CME-Fortbildungen von CME.SpringerMedizin.de. Lassen

Sie sich alle Kurse anzeigen oder definieren Sie Ihre gewünschte CME-Kursauswahl über Ihre Zeitschrift.

► 3. CME-Punkte sammeln

Zu jedem Beitrag gehört ein Fragebogen mit zehn CME-Fragen. Ab sieben richtigen Antworten haben Sie bestanden und erhalten umgehend eine Teilnahmebescheinigung!

Teilnehmen und weitere Informationen unter:
SpringerMedizin.de/CME

Noch mehr Fortbildung bietet das e.Med-Komplettpaket. Hier stehen Ihnen auf CME.SpringerMedizin.de alle Kurse der Fachzeitschriften von Springer Medizin zur Verfügung.

Testen Sie e.Med 14 Tage kostenlos und unverbindlich!

Jetzt informieren unter:
www.springermedizin.de/eMed
oder telefonisch unter 0800-77 80 777
(Montags bis Freitag 10 bis 17 Uhr)

