

In Zusammenarbeit mit der Deutschen Gesellschaft zur Bekämpfung von Fettstoffwechselstörungen und ihren Folgeerkrankungen DGFF (Lipid-Liga) e.V.
Vorsitzender: Prof. Dr. med. Oliver Weingärtner, Jena

Antisense-Therapie aktiviert Triglyzeridabbau

Chylomikronämie-Syndrom innovativ therapiert

Claudia Brückner, Kai Toussaint, Nephrocare Hamburg-Barmbek GmbH

Anamnese

Im Juni 2018 wurde uns ein 1982 geborener männlicher Patient in die lipidologische Sprechstunde zugewiesen. Seit der Kindheit war eine Triglyzeriderhöhung bekannt. Bereits in jungen Jahren waren wiederholte Krankenhausaufenthalte wegen akuter Pankreatitiden notwendig. Der letzte Krankenhausaufenthalt lag 2 Jahre zurück. Der Patient ist minderbergaht, ein Schulabschluss war ihm nicht möglich. Bei Erstvorstellung berichtete er über eine dauerhafte Schmerzmedikation aufgrund von Bauchschmerzen. Trotz dieser Medikation träten Bauchschmerzattacken ca. dreimal in der Woche auf. Auch der Notarzt müsse regelmäßig bestellt werden. Seit vier Monaten werde Fenofibrat eingenommen.

Im Jahr 2018 wurde erstmalig ein Diabetes mellitus Typ 2 diagnostiziert, welcher als sekundär bei endokriner Pankreasinsuffizienz gedeutet wurde. In der Familie traten auch Hypertriglyzeridämien auf: bei der mittlerweile verstorbenen Großmutter und einem Onkel mütterlicherseits. Obschon der Patient seit vielen Jahren in ärztlicher Behandlung war, konnten keine relevanten medizinischen Unterlagen zur Vordiagnostik beigebracht werden.

Diagnostik

Klinischer Befund: Der Patient wog 67,6 kg bei einer Körpergröße von 160 cm, was leichtem Übergewicht entspricht (BMI 26,40 kg/m²). Die WHR betrug 1,01 bei einem Taillenumfang von 98 cm und einem Hüftumfang von 97 cm. Der Blutdruck war mit 132/90 mmHg normotensiv, die Herzfrequenz betrug 74/min.

Labordiagnostik: Die initialen Laborbefunde waren TC 185 mg/dl, TG 1.672

mg/dl, HDL-C 11,5 mg/dl, LDL-C gemessen 50 mg/dl, Lp(a) 3 mg/dl. Im Kühlschranktest rahmten Chylomikronen über trübem Serum ab. Dies zeigte das Vorhandensein von VLDL an, sodass ein Typ V nach Fredrickson vorlag. Zu unterscheiden ist das multifaktorielle (MCS) vom familiären Chylomikronämiesyndrom (FCS). Bei diesem handelt es sich mit einer Inzidenz von 1:1.000.000 im Gegensatz zum MCS mit einer Inzidenz von 1:600 um eine sehr seltene Erkrankung.

Beim FCS ist das Pankreatitisrisiko bei gleich hohen Triglyzeriden deutlich erhöht [1, 2]. Der Mechanismus hierhinter ist noch nicht vollständig verstanden. Etwa 30 % der FCS-Patienten erleiden 7 bis 10 Pankreatitis-Ereignisse im Leben [3]. Das typische FCS präsentiert sich als Typ I nach Fredrickson mit Abrahmung der Chylomikronen über klarem Serum im Kühlschranktest. Dieses lag nicht vor. Klinische Zeichen eines FCS sind:

- eruptive Xanthome (in <50 %),
- Lipämia retinalis,
- Hepatosplenomegalie,
- neurologische Symptome,
- eher niedriges Gewicht.

Eruptive Xanthome waren bei unserem Patienten nicht zu finden. Eine Intelligenzminderung ist bei FCS, die bereits im Kindesalter manifest werden, nicht untypisch.

Der nächste diagnostische Schritt besteht in der Bestimmung des FCS-Score [4] (**Tab. 1**). Die hieraus errechneten 10 Punkte machen ein FCS wahrscheinlich und qualifizieren den Patienten für eine genetische Testung. Diese ergab eine homozygote Apolipoprotein-C2-Defizienz als Ursache des FCS. Apolipoprotein C2 (APOC2) ist ein Kofaktor der Lipopro-

teinlipase. Diese hydrolysiert Triglyzeride in den Kapillaren und stellt damit freie Fettsäuren für Zellen bereit.

Diese Erkrankung führte bei unserem Patienten über Jahre hinweg zu rezidivierenden akuten Pankreatitiden und zu einer chronischen Pankreatitis, die schließlich zu einem pankreopriven Diabetes führte. Die wiederholten Bauchschmerzen – auch unabhängig von einer manifesten Pankreatitis – sind typisch für eine Chylomikronämie. Der zusätzlich vorliegende Diabetes erklärt das Vorhandensein von VLDL im Kühlschranktest.

Alle Hypertriglyzeridämien bestehen letztlich aus einer Kombination einer oder mehrerer genetischer und sekundärer Faktoren, was in der Diagnostik zu berücksichtigen ist.

Therapieansätze

Das primäre Therapieziel besteht darin, die Triglyzeride unter 885 mg/dl (<10 mmol/l) zu senken. Unter diesem Wert ist das Pankreatitisrisiko deutlich abgemildert. Am Anfang jeder lipidologischen Therapie steht immer eine qualifizierte Ernährungsberatung. Die Karenz bezüglich Alkohol und schnellen Kohlenhydraten ist sicher die bedeutsamste diätetische Maßnahme. Es können darüber hinaus MCT-Fette eingesetzt werden.

Medikamentös kommen Omega-3-Fettsäuren und Fibrate infrage. Unter Fibraten, antidiabetischer Therapie und Ernährungsberatung war der Patient weiterhin symptomatisch und die Triglyzeride lagen deutlich über 1.500 mg/dl, sodass wir uns zur Therapieeskalation entschieden.

Unter der Vorstellung APO-C2 zuzuführen wird in der Literatur die Gabe von Frischplasma als effektive Therapie

beschrieben [5]. Wir infundierten dreimal Frischplasma, die Triglyzeride wurden aber nicht relevant beeinflusst, so dass wir die Therapie wieder beendeten.

Seit Anfang September 2019 behandeln wir den Patienten mit dem mittlerweile zugelassenen Medikament Volanesorsen, das s.c. injiziert wird [6]. Es handelt sich um ein Antisense-Medikament, das gegen die Bildung von APOC3 gerichtet ist. Durch den APOC3-Mangel wird der LPL-unabhängige Abbauweg für Triglyzeride aktiviert, was zu einer Absenkung der Triglyzeride führt. Auch bei unserem Patienten bewirkte die Behandlung einen deutlichen Rückgang der Triglyzeride (**Abb. 1**).

Da es unter dieser Therapie zu relevanten Thrombozytopenien kommen kann, werden wöchentliche Laborkontrollen durchgeführt. Relativ zügig führten asymptomatische Thrombopenien zur Therapiereduktion auf einen 14-täglichen Rhythmus. Thrombopenien unter 100 c/nl wurden nicht beobachtet. Als Nebenwirkung traten bei unserem Patienten die aus der Literatur bekannten Reizungen der Injektionsstellen auf. Unter Kühlung waren diese Beschwerden für den Patienten tolerabel. Nach einer dreimonatigen Aufdosierungsphase erfolgt eine Umstellung auf die Applikation alle 2 Wochen. Bei unserem Patienten wurde aufgrund der leicht gesunkenen Thrombozyten schon vorher auf dieses Schema gewechselt. Insgesamt konnten die Triglyzeride von zuvor im Mittel 1.500 mg/dl auf ca. 820 mg/dl abgesenkt werden. Insbesondere Spitzen mit über 3.000 mg/dl traten nicht mehr auf. Diese Absenkung von ca. 54% liegt unter der in der Phase-III-Studie beschriebenen Absenkung um im Mittel 77% [6].

Die Schmerzsymptomatik, insbesondere Schmerzspitzen, berichtete der Patient als deutlich gebessert. Eine Reduktion der dauerhaften analgetischen Therapie konnte bislang nicht erfolgen. Nebenbefundlich berichtete der Patient, dass er in der Woche nach der Applikation des Medikamentes immer deutlich niedrigere Blutzuckerwerte messe. Dies ist bisher nicht beschrieben.

Literatur

1. Stroes E et al. Diagnostic algorithm for familial chylomicronemia syndrome. *Atheroscler*

Tab. 1: FCS-Score

Kriterien	Punkte	
1	nüchtern Triglyzeride > 885 mg/dl bzw. > 10 mmol/l in 3 Kontrollen	+5
	nüchtern Triglyzeride > 1.770 mg/dl bzw. > 20 mmol/l in 1 Kontrolle	+1
2	nüchtern Triglyzeride < 177 mg/dl bzw. < 2 mmol/l in der Vorgeschichte	-5
3	keine sekundären Faktoren außer Schwangerschaft oder Estradiol	+2
4	Pankreatitis-Anamnese	+1
5	unerklärliche wiederholte Bauchschmerzen	+1
6	keine familiär kombinierte Hyperlipidämie in der Familienanamnese	+1
7	keine adäquate Antwort auf lipidsenkende Therapie (Triglyzeride sinken < 20%)	+1
8	Alter bei Symptombeginn	
	< 40 Jahre	+1
	< 20 Jahre	+2
	< 10 Jahre	+3
Diagnose	Punkte	
<input type="checkbox"/> Familiäres Chylomikronämie-Syndrom wahrscheinlich	≥ 10	
<input type="checkbox"/> Familiäres Chylomikronämie-Syndrom unwahrscheinlich	≤ 9	
<input type="checkbox"/> Familiäres Chylomikronämie-Syndrom sehr unwahrscheinlich	≤ 8	

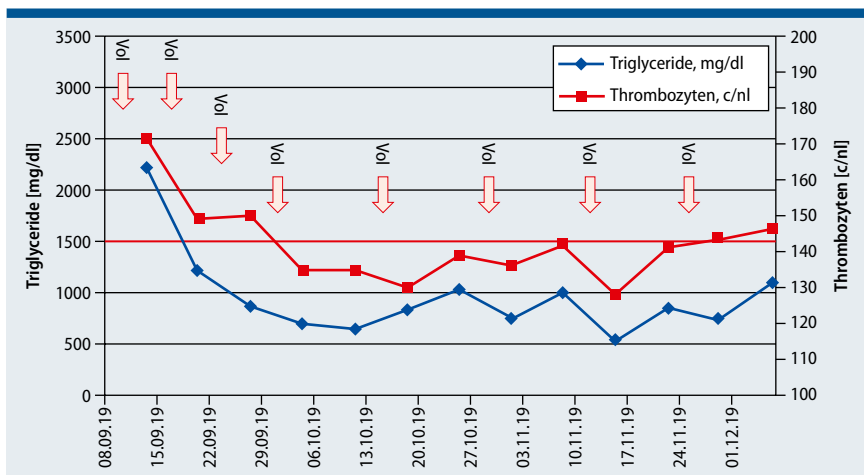


Abb. 1: Verlauf von Triglyzeriden und Thrombozyten unter Volanesorsen.

2. Gaudet D et al. Acute Pancreatitis is Highly Prevalent and Complications can be Fatal in Patients with Familial Chylomicronemia: Results From a Survey of Lipidologist. *J Clin Lipidol.* 2016;10:680-1
3. Davidson M et al. The burden of familial chylomicronemia syndrome: Results from the global IN-FOCUS study. *J Clin Lipidol.* 2018;12:898-907
4. Moulin P et al. Identification and diagnosis of patients with familial chylomicronemia syndrome (FCS): Expert panel recommendations and proposal of an "FCS score". *Atherosclerosis.* 2018;275:265-72
5. Ueda M et al. A Novel APOC2 Missense Mutation Causing Apolipoprotein C-II Deficiency With Severe Triglyceridemia and Pancreatitis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2017;102:1454-7
6. Witztum JL et al. Volanesorsen and triglyceride levels in familial chylomicronemia syndrome. *N Engl J Med.* 2019;381:531-42

Dr. med. Claudia Brückner,
Dr. med. Kai Toussaint
 Nephrocare Hamburg-Barmbek GmbH
 Lipidambulanz
 Hebebrandstrasse 6, 22297 Hamburg
 kai.toussaint@nephrocare.com