



In Zusammenarbeit mit der Deutschen Gesellschaft zur Bekämpfung von Fettstoffwechselstörungen und ihren Folgeerkrankungen DGFF (Lipid-Liga) e.V.

Vorsitzender: Prof. Dr. med. Oliver Wegmann, Oldenburg

Ungewöhnliche Therapieoptionen

Schwere Hypertriglyzeridämie

Frederic Bauer, Timm H. Westhoff, Marien Hospital Herne, Universitätsklinikum der Ruhr-Universität Bochum

Im Frühjahr 2017 stellte sich ein damals 55-jähriger Patient mit dem klinischen Bild einer akuten Pankreatitis in der Klinik für Gastroenterologie unseres Hauses vor. Die Verdachtsdiagnose konnte bestätigt und die Genese einer schweren Hypertriglyzeridämie im Sinne eines Chylomikronämie-Syndroms zugeordnet werden (Nüchtern-Triglyzeride [TG] 3.580 mg/dl, „Kühlschranktest“ positiv, **Abb. 1**). Der Patient (175 cm, 112 kg) berichtete von Hypertriglyzeridämien bis 6.000 mg/dl in der Vergangenheit mit

Z. n. erster Pankreatitis im November 2016, an weiteren Vorerkrankungen bestand u. a. ein Typ-2-Diabetes (ED 2011, HbA_{1c} 8,5 % unter zweifach oraler antidiabetischer Therapie) und eine koronare Herzerkrankung mit Z. n. Myokardinfarkt 2011. In der Vormedikation u. a. Fenofibrat (250 mg ret.) und Omega-3-Fettsäuren (3 g/Tag). Es erfolgten drei Plasmapheresen und nach einigen Tagen konnte der beschwerdefreie Patient entlassen werden mit der Empfehlung einer Vorstellung in unserer Lipidambulanz.

Klinischer Befund und Labor

Klinisch bestand bei Vorstellung eine Adipositas II° (112 kg, BMI 36,6 kg/m²), eruptive Xanthome waren nicht nachweisbar. Sonografisch Steatosis hepatis und Hepatosplenomegalie, die Aorta mit leichter Sklerose, die Karotiden unauffällig (IMT 0,6 mm). Es wurde auf Nachfrage ein Tabakkonsum angegeben (10 Zigaretten/Tag), gelegentlicher Alkoholkonsum (Bier), die Ernährung unausgewogen und kalorienreich (viele Fertiggerichte), die Familienanamnese unauffällig. Laborchemisch lag das HbA_{1c} mit 8 % oberhalb des Zielbereichs, die weiteren Laborbefunde konnten initial „aufgrund der lipämischen Probe nicht freigegeben werden“. In den weiteren Kontrollen lagen die Nüchtern-TG zwischen 500–2.500 mg/dl, das direkt gemessene LDL-C um 90 mg/dl, weiterhin Euthyrose, normwertige Cholestaseparameter sowie unauffällige exkretorische Nierenfunktion mit Ausschluss Proteinurie. Ebenso blieb die weiterführende humangenetische Diagnostik hinsichtlich einer E2/E2-Homozygotie bzw. Mutationen der Lipoproteinlipase, ApoC2 und ApoA5 unauffällig.

Einordnung der Befunde

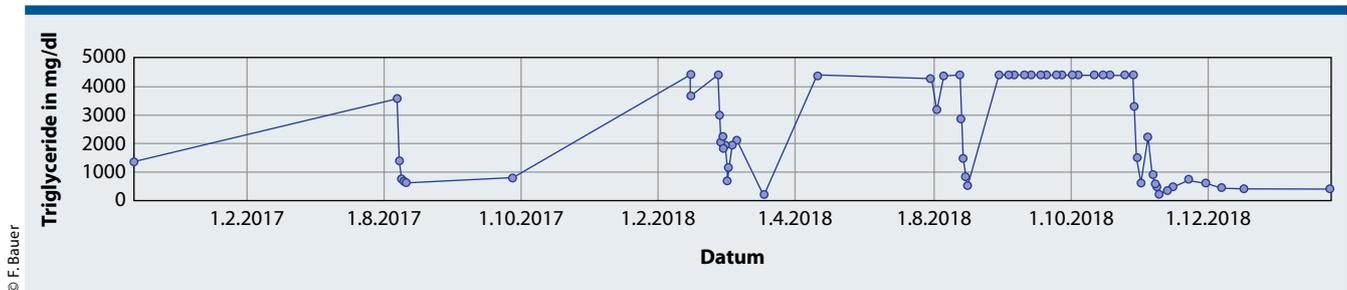
Beim Patienten lag eine Chylomikronämie mit rezidivierender Pankreatitis vor, es war also von einer fehlenden oder zumindest deutlich reduzierten Aktivität der Lipoproteinlipase (LPL) auszugehen. Mit der Adipositas II°, dem unzureichend eingestellten Typ-2-Diabetes sowie dem gelegentlichen Alkoholkonsum (Alkohol hemmt die LPL) lagen aggravierende Faktoren vor, welche eine zugrunde liegende Fettstoffwechselstörung exazerbieren ließen mit der Folge einer chylomikronämiegetriggerten Pankreatitis. Letztere erklärt sich durch die ansteigende Plasmaviskosität und konsekutive Minderperfusion des Pankreas. Die unauffällige Mutationsanalyse (LPL, ApoA5, ApoC2) machte eine Hyperlipoproteinämie (HLP) Typ I und familiäre Hypertriglyzeridämie (HLP Typ IV) unwahrscheinlich.

Differenzialdiagnostisch kämen ferner in Frage: Mutationen in LPL-regulierenden Proteinen, die in der o. g. Diagnostik nicht erfasst wurden (z. B. LMF1 oder GPIHBP1, ein Protein, das die LPL von der interstitiellen zur kapillären Seite der Zellmembran überführt), Autoantikörper gegen LPL, ApoC2 und GPIHBP1 oder eine HLP Typ V, deren zugrundeliegender Defekt nicht bekannt ist.

Man unterscheidet ein familiäres Chylomikronämiesyndrom (FCS) mit fehlender LPL-Funktion von einem multifaktoriellen Chylomikronämiesyndrom (MCS), das auf prädisponierenden polygenetischen Veränderungen fußt mit zusätzlichen sekundären Ursachen wie Komorbiditäten (z. B. Diabetes, Hypothyreose) oder Umweltfaktoren (z. B. Alkohol, Ernährung, Medikamente). Aufgrund breiter Überschneidungen im Phänotyp



Abb. 1: Serum-Röhrchen, Chylomikronämie („Kühlschranktest“).



© F. Bauer

Abb. 2: Triglyceride im Verlauf.

ist eine klare Diagnosestellung oftmals schwierig. Letztlich ist der Übergang fließend, wobei bei Patienten mit einem FCS die „genetische Last“ zu- und die Bedeutung sekundärer Faktoren abnimmt. Demzufolge spricht man bei monogenetischen Veränderungen, die regelmäßig zu Nüchternhypertriglyzeridämien > 885 mg/dl führen, und mit rezidivierenden Dekompensationen ohne sekundäre Ursachen einhergehen, von einem FCS. 2018 wurde eine Empfehlung zur Diagnosestellung veröffentlicht, inklusive einem diagnostischen Score-System [1]. Das Ziel einer diagnostischen Hilfestellung ist, durch therapeutische Maßnahmen das Risiko akuter Pankreatitiden zu mindern. Interessant wird zukünftig sein, wie mit teuren Therapiemöglichkeiten (z. B. ApoC3-Antisense) in diesen Situationen umgegangen wird, speziell vor dem Hintergrund der nicht abschließend erforschten pathogenetischen Veränderungen.

Verlauf

Der Patient erhielt wiederholte Diätberatungen mit dem Ziel, ernährungsbedingte Exazerbationen zu vermeiden und sein Gewicht zu reduzieren. Im Rahmen der diätetischen Maßnahmen wurde auch die Verwendung von mittelkettigen TG erläutert. Die Dosis an Omega-3-Fettsäuren wurde gesteigert, diabetologische Schulungen wurden angeschlossen und die Diabetestherapie modifiziert. Über die nächsten 12 Monate blieb das Gewicht konstant, eine Reduktion wurde nicht erreicht. Der Diabetes zeigte sich – zwischenzeitlich insulinpflichtig – besser eingestellt (HbA_{1c} 7,4%).

Trotz dieser Maßnahmen kam es auch weiterhin in kurzen Abständen zu rezidivierenden Pankreatitiden, sodass wir uns

im Verlauf zur regelmäßigen Plasmapherese entschieden (1 × pro Woche). Die TG schwankten hierunter im Regelfall zwischen 500–2.000 mg/dl, die Frequenz der Pankreatitiden konnte zumindest gesenkt werden. Im Herbst 2018 kam es jedoch zu einer erneuten und schweren Pankreatitis, sodass gemeinsam mit dem Patienten die Entscheidung für eine bariatrische Operation getroffen wurde.

Vier Monate postoperativ berichtete der Patient von einem deutlich gebesserten Allgemeinzustand. Das Körpergewicht lag bei 85 kg, die Diabetestherapie konnte zwischenzeitlich komplett beendet werden (Nüchtern-Blutzucker < 100 mg/dl). Unter Fibrattherapie lagen die TG zuletzt zwischen 250–450 mg/dl (Abb. 2). Das gute Therapieansprechen unterstreicht die Bedeutung der sekundären Faktoren in diesem Fall eines MCS.

Fazit für die Praxis

- Das Chylomikronämie-Syndrom ist eine seltene Ursache der akuten Pankreatitis, sollte jedoch differenzialdiagnostisch bedacht werden. Durch den Einsatz der Plasmapherese kann in der Akutsituation das zugrundeliegende Problem der erhöhten Plasmaviskosität rasch behoben werden.
- Bei Patienten mit schweren Hypertriglyzeridämien sollte im sogenannten „Kühlschranktest“ nach Chylomikronen gesucht werden. Die weiterführende Diagnostik umfasst die Abklärung sekundärer Ursachen sowie eine genetische Mutationsanalytik (LPL, ApoC2, ApoA5, LMF1, GPIIIBP1) mit dem Ziel der Unterscheidung zwischen MCS und FCS.
- Der Einfluss der bisherigen medikamentösen Therapien (Fibrate, Omega-3-Fettsäuren) auf mögliche Exazerba-

tionen von Hypertriglyzeridämien ist eher gering, sodass hier diätetische Maßnahmen und Alkoholverzicht an erster Stelle stehen, wenn es um die Vermeidung von akuten Komplikationen geht. Nach der in 2/2019 von der CHMP ausgesprochenen Zulassungsempfehlung für Volanesorsen, einem Antisense-Oligonukleotid, das die Bildung von ApoC3 hemmt, könnte es bald zu einer entsprechenden Zulassung in Europa kommen. Damit stünde erstmals eine wirkungsvolle Therapieoption für Patienten mit FCS zur Verfügung.

- Die bariatrische Operation stellt eine seltene Therapieoption für adipöse Patienten mit MCS dar, bei denen mit konservativen Maßnahmen keine Gewichtsreduktion gelingt.

Literatur

1. Moulin P et al. Identification and diagnosis of patients with familial chylomicronaemia syndrome (FCS): Expert panel recommendations and proposal of an “FCS Score”. *Atherosclerosis*. 2018;275:265-72



Dr. Frederic Bauer
Medizinische Klinik I
Marien Hospital Herne
Universitätsklinikum der
Ruhr-Universität Bochum
Hölkeskampring 40
44625 Herne
frederic.bauer@
elisabethgruppe.de



Prof. Dr. Timm H. Westhoff
Medizinische Klinik I
Marien Hospital Herne
Universitätsklinikum der
Ruhr-Universität Bochum
Hölkeskampring 40
44625 Herne