

# Herkömmliche und zukünftige Therapiekonzepte bei Hypertriglyzeridämie

U. Julius

*Lipidologie und Zentrum für extrakorporale Therapie, Medizinische Klinik und Poliklinik III, Universitätsklinikum Carl Gustav Carus an der Technischen Universität Dresden*

## Schlüsselwörter

Triglyzeride – Hypertriglyzeridämie – Chylomikronämie-Syndrom – Ernährung bei Hypertriglyzeridämie – Fibrate – Omega-3-Fettsäuren – Plasmaaustausch – Antisense Oligonukleotid gegen Apolipoprotein CIII – Genterapie

## Key words

triglycerides – hypertriglyceridemia – chylomicronemia syndrome – nutrition in hypertriglyceridemia – fibrates – omega-3 fatty acids – plasma exchange – antisense oligonucleotide against apolipoprotein CIII – gene therapy

## Herkömmliche und zukünftige Therapiekonzepte bei Hypertriglyzeridämie

Eine Hypertriglyzeridämie (HTG) bedarf der Aufmerksamkeit, da sie nicht selten sekundär (nephrotisches Syndrom, Diabetes, Hypothyreose) auftritt und als Risikofaktor für die Entstehung von kardiovaskulären Erkrankungen zunehmend akzeptiert wird. Grundlage ihrer Behandlung ist eine Optimierung der Ernährung – kein Alkohol, weniger Zucker, weniger Weißmehl, Fischkonsum, Gewichtsoptimierung. Körperliche Tätigkeit sollte immer empfohlen werden. In vielen Fällen kann eine Verlaufskontrolle ohne Medikamente erfolgen, natürlich sollten immer kardiologische und Gefäßuntersuchungen durchgeführt werden. Bleiben die Triglyzeride (TG) trotz der Basismaßnahmen hoch, sollte ein Fibrat eingesetzt werden. Statine senken vor allem das LDL-Cholesterin (LDL-C), haben aber nur einen geringen Einfluss auf die TG-Werte. Fibrate werden in aller Regel gut vertragen, können selten Erhöhungen der Transaminasen und Muskelbeschwerden (Anstiege der CK) verursachen. Der Kreatinin-Spiegel sollte regelmäßig kontrolliert werden, eine schwere Niereninsuffizienz ist eine ernst zu nehmende Kontraindikation. Es gibt Studien, die einen guten Effekt von Fibraten bei HTG und erniedrigtem HDL-Cholesterin (HDL-C) auf kardiovaskuläre Endpunkte gezeigt haben. Bei nun immer noch deutlich erhöhten TG-Konzentrationen kann ein Versuch mit Omega-3-Fettsäuren unternommen werden. Es sollten 2 – 4 g täglich eingenommen werden. In Studien waren niedrige Dosierungen im Hinblick auf kardiovaskuläre Ereignisse eher nicht erfolgreich. Kontraindikation ist eine akute Pankreatitis. In Sonderfällen wird eine Lipoproteinapherese durchgeführt. Patienten mit einem Chylomikronämie-Syndrom (TG > 10 mmol/l (882 mg/dl)) sollten möglichst in Lipidzentren behandelt werden. Sie haben ein hohes Pankreatitis-Risiko. Hier sind die Ernährungshinweise unbedingt strikt einzuhalten (Alkoholverbot). Margarine oder Öle mit mittelkettigen TG sollten

verzehrt werden. Fibrate und Omega-3-Fettsäuren werden in aller Regel verordnet, sind aber nur begrenzt wirksam. Auf dem Gebiet der Fibrate und Omega-3-Fettsäuren gibt es neue Entwicklungen, die kurz dargestellt werden. Eine wesentliche Verbesserung der bisher eher moderaten Therapieeffizienz ist von einem Antisense Oligonukleotid gegen Apolipoprotein CIII zu erwarten. Es gab einzelne Patienten, die einer Genterapie des Lipase-Gens unterzogen wurden.

## Conventional and future therapeutic concepts in hypertriglyceridemia

Hypertriglyceridemia (HTG) deserves attention because it is not seldom a secondary (nephrotic syndrome, diabetes, hypothyreosis) disease and has become more and more established as a risk factor for the development of cardiovascular diseases. Its treatment is based on an optimization of the nutrition – no alcohol, less sugar, less white flour, consumption of fish, optimization of body weight. Physical activity should always be recommended. In many cases, a follow-up without drugs can be performed; of course cardiologic and angiologic assessments should always be organized. When triglycerides (TG) remain increased in spite of these basic efforts, a fibrate should be started. Statins reduce first of all LDL cholesterol (LDL-C), they exert only a minor effect on TG values. Usually, fibrates are tolerated well, they rarely induce increases of transaminases or muscle problems (increases of CK). The creatinine level should be checked regularly as severe renal insufficiency is a serious contraindication. There are studies showing a beneficial effect of fibrates in patients with HTG and decreased HDL cholesterol (HDL-C) on cardiovascular end-points. When TG concentrations still remain high, omega-3 fatty acids should be tried. 2 – 4 g of these fatty acids should be taken daily. In studies, low doses did not appear to be successful with respect to cardiovascular events. Acute

**Bei einer HTG muss immer eine zugrundeliegende Erkrankung (z.B. Diabetes, Hypothyreose) ausgeschlossen werden**

pancreatitis is a contraindication. In certain cases, lipoprotein apheresis is performed. Patients with a chylomicronemia syndrome (TG > 10 mmol/l (882 mg/dl)) should be preferably cared for in lipidological centers. They have a high risk to develop acute pancreatitis. In these patients, the dietary recommendations should be strictly adhered to (no alcohol). Margarine or oil with medium-chain TG should be eaten. Usually, fibrates and omega-3 fatty acids are prescribed, but their efficiency is rather limited. In the fields of fibrates and omega-3 fatty acids, new developments are underway, which are shortly presented. An essential improvement of the up-to-now rather moderate therapeutic effectiveness can be expected from an antisense oligonucleotide against apolipoprotein CIII. Some patients have been treated with a gene therapy of the lipase gene.

## Einleitung

Triglyzeridreiche Lipoproteine werden sowohl im Darm (Chylomikronen) als auch in der Leber (very low density lipoproteins (VLDL)) produziert. Zu ihrer Anhäufung im Blut kommt es bei einer Überproduktion dieser Partikel bzw. bei ihrer verminderten Elimination. Sowohl exogene Faktoren (in erster Linie die Fehlernährung, auch Alkohol), als auch endogene Faktoren (Diabetes, Mutationen im Lipase-Gen bzw. in Apolipoproteinen) spielen dabei eine Rolle.

Während eine Erhöhung von LDL-Cholesterin als Risikofaktor für die Entwicklung von kardiovaskulären Erkrankungen allgemein anerkannt ist, sind Erhöhungen der Triglyzeride (TG) als ein solcher Faktor noch immer in der Diskussion [1, 2, 3]. Dies liegt zum Teil auch daran, dass eine Hypertriglyzeridämie (HTG) häufig mit weiteren Risikofaktoren assoziiert ist, zum Beispiel im Rahmen eines metabolisch-vaskulären Syndroms. Zu letzterem gehören eine gestörte Glukosetoleranz bzw. ein Typ 2-Diabetes mellitus und insbesondere auch eine Erniedrigung von HDL-Cholesterin (HDL-C), die für sich allein atherogene Risikofaktoren darstellen. Gar nicht so selten sind sowohl die TG, als auch LDL-Cholesterin (LDL-C) erhöht. Dies kann bei der familiären kombinierten Hyperlipidämie beobachtet werden, der wohl in Deutschland am häufigsten zu

beobachtenden Fettstoffwechselstörung. Zur Erfassung des Cholesterin-Anteils in den VLDL und den LDL hat sich international die Berechnung des Non-HDL-Cholesterin-Wertes (Gesamt-Cholesterin minus HDL-Cholesterin) durchgesetzt. Dieser Wert ist recht gut mit dem Arteriosklerose-Risiko verknüpft.

Üblich ist die Bestimmung der Nüchtern-TG (Normbereich: < 1,7 mmol/l (150 mg/dl)) [4]. Nach Nahrungsaufnahme bzw. nach Belastungstests kommt es zu einem postprandialen TG-Anstieg, allerdings nicht bei allen Probanden. Immerhin ist die postprandiale HTG als atherogener Risikofaktor in der Literatur beschrieben worden [5, 6].

Beim Chylomikronämie-Syndrom sind die Nüchtern-TG massiv erhöht – über 10 mmol/l (882 mg/dl). Hierbei besteht insbesondere die Gefahr einer akuten Pankreatitis. Die TG-Spiegel bei Patienten mit akuter Pankreatitis haben offenbar einen wesentlichen Einfluss auf die Prognose dieser Patienten: Das Auftreten von renalem oder respiratorischem Versagen oder eines Kreislauf-Schocks sowie die Mortalität waren bei ausgeprägter HTG signifikant häufiger [7].

## Herkömmliche Therapie der HTG

### Suche nach und Behandlung von ursächlichen Erkrankungen

Im Vordergrund steht zunächst immer der Ausschluss einer Ursache für die HTG. Häufig spielt ein entgleister Diabetes, ein nephrotisches Syndrom, eine Hypothyreose oder ein Alkoholkonsum eine Rolle bei deren Entstehung. Wenn diese zugrundeliegenden Krankheiten optimiert werden, normalisieren sich in vielen Fällen die TG-Konzentrationen. Da die Neigung zu einem Anstieg der TG-Werte aber meist erhalten bleibt, sollte immer eine Ernährungsberatung erfolgen.

### Ernährung bei HTG

Im Gegensatz zur Erhöhung der LDL-C-Konzentrationen sind die TG-Spiegel stark ernährungsabhängig und schwanken damit von Tag zu Tag. Mehrfache Messungen der Nüchtern-TG sind also anzuraten.

Tab. 1. Prinzipien der fettmodifizierenden Ernährung bei HTG.

Fettarme Kost: – Bevorzugung ungesättigter Fettsäuren, d.h. von Pflanzenölen – Verzehr von ölreichem Fisch
Kein Alkohol
Zucker reduzieren (Limonaden, Saft; alkoholfreies Bier; Kuchen)
Vollkornprodukte statt Weißmehl
Begrenzung des Verzehrs von Kartoffeln und Teigwaren

**Eine Optimierung der Ernährung in Bezug auf Fette, Alkohol und Kohlenhydrate kann häufig erhöhte TG-Spiegel nachhaltig senken**

Neben der Modifikation der Fettzufuhr liegt ein besonderes Augenmerk auf der Begrenzung der Zuckernahrung und des Alkohols (Tab. 1).

Besonders kritisch ist der Bierkonsum – neben dem Alkohol sind leicht aufschließbare Kohlenhydrate enthalten, die die TG anheben können. Der Verzehr von eiweißreichen Nahrungsmitteln ist unproblematisch.

Ziel der Ernährungsumstellung muss immer eine Optimierung des Körpergewichts sein – viele HTG-Patienten sind übergewichtig oder adipös. In diesem Zusammenhang wird zur Erhöhung der körperlichen Aktivität geraten. Diese verringert die häufig vorliegende Insulinresistenz und hat damit einen günstigen Einfluss auf die TG-Spiegel.

Natürlich gehören kardiologische und angiologische (Verlaufs-)Kontrollen immer zum gängigen Repertoire.

### Fibrate

Voraussetzung für ihren Einsatz ist immer eine Ernährungsberatung, die nicht zur Normalisierung der TG-Konzentrationen geführt hat.

In Deutschland stehen Präparate mit Fenofibrat und Bezafibrat zur Verfügung, wobei der Trend eindeutig zum Fenofibrat geht. Fibrate sind Aktivator der PPAR-alpha (Peroxisome Proliferator Activated Receptor Type Alpha). Durch die Aktivierung von PPAR wird die Aktivität der Lipoproteinlipase erhöht und die Bildung von Apolipoprotein CIII vermindert. Über diese Mechanismen steigern die Fibrate die Lipolyse und damit die Elimination atherogener TG-reicher Partikel aus dem Plasma. Wei-

terhin wird durch die Aktivierung von PPAR die Synthese der Apolipoproteine AI und AII gesteigert.

Diese Wirkungen der Fibrate führen zu einer Reduktion der VLDL und der LDL, die Apolipoprotein B enthalten, und über eine vermehrte Bildung von Apolipoprotein AI und Apolipoprotein AII zu einem Anstieg der HDL.

Patienten mit erhöhtem koronarem Risiko weisen häufig einen atherogenen Lipoprotein-Phänotyp auf, der durch einen erhöhten Anteil an small-dense-LDL-Partikeln charakterisiert ist. Durch Regulierung der Synthese und des Katabolismus von VLDL senkt Fenofibrat den small-dense-LDL-Spiegel und erhöht die LDL-Clearance.

In klinischen Studien mit Fenofibrat wurden das Gesamtcholesterin um bis zu 20 – 25%, die TG um 40 – 55% gesenkt und HDL-C um 10 – 30% erhöht.

Generell gilt, dass bei TG-Werten über 4,6 mmol/l (400 mg/dl) trotz umgesetzter Maßnahmen zur Lebensstilmodifikation, ein Fibrat eingesetzt werden kann.

Fibrate haben auch sogenannte pleiotrope Effekte (reduzieren zum Beispiel die Spiegel von Fibrinogen, von C-reaktivem Protein und von verschiedenen pro-inflammatorischen Markern, verbessern die flussvermittelte Gefäßdilatation), die zu ihrer klinischen Effektivität beitragen können, insbesondere im Hinblick auf mikrovaskuläre Endpunkte (z.B. bei diabetischer Retinopathie, Mikroalbuminurie) [8, 9, 10]. Fenofibrat bewirkt eine Reduktion des Harnsäure-Spiegels um etwa 25%. Dies ist von zusätzlichem Nutzen für Fettstoffwechselfpatienten mit Hyperurikämie.

Im Gegensatz zur Situation bei den Statinen, liegen für Fibrate nur wenige Endpunktstudien vor. In der Diabetes Atherosclerosis Intervention Study führte Fenofibrat zu einer Reduktion der Progression der koronaren Arteriosklerose, überprüft mittels Koronarangiographie bei Diabetikern [11]. Ebenfalls bei Diabetikern wurde in der randomisierten kontrollierten FIELD-Studie eine Reduktion der kardiovaskulären Ereignisse (5 Jahre Beobachtungszeit unter Fenofibrat) in der Subgruppe von Patienten mit erhöhten TG und erniedrigtem HDL-C gesehen [12, 13]. In dieser Studie senkte Fenofibrat auch die Harnsäure-Spiegel

**Fenofibrat hat in Studien bei Patienten mit HTG und erniedrigten HDL-C-Werten das Auftreten von kardiovaskulären Ereignissen signifikant gesenkt**

um 20% und halbierte die ersten Gicht-Anfälle während der Beobachtungszeit von 5 Jahren [14]. In der ACCORD-Studie wurde Fenofibrat (placebokontrolliert) zu Simvastatin kombiniert, ebenfalls bei Diabetikern über 4,7 Jahre [15]. Der primäre Endpunkt (Erstauftreten eines nicht tödlichen MI, eines nicht tödlichen Schlaganfalles oder eines Todes an kardiovaskulären Ursachen) wurde in der Subgruppe mit HTG und erniedrigtem HDL-C deutlich gesenkt.

In der Literatur wird zur Vorsicht beim gleichzeitigen Einsatz von Statinen und Fibraten gewarnt. Diese Warnung stammt noch aus der Zeit, als Gemfibrozil eingesetzt wurde. Dieses Präparat wird aber aktuell nicht mehr empfohlen. Aus der eigenen Erfahrung des Autors kann berichtet werden, dass Nebenwirkungen bei der Kombination Fenofibrat – Statin extrem selten sind. Natürlich sollte in jedem Fall eine sorgfältige klinische und labormäßige (Transaminasen, CK) Überwachung erfolgen. Bei einer kombinierten Hyperlipidämie (Erhöhung von TG und von LDL-C) sollte man zunächst mit einem Statin beginnen. Das Fibrat kommt dann erst später dazu, wenn der TG-Spiegel trotz Ernährungsoptimierung und Statin hoch bleibt.

Unter Fenofibrat wurde in der ACCORD-Studie ein Anstieg von Kreatinin und eine leichte Absenkung der GFR gemessen [16]. In einer multivariaten Analyse zeigten Teilnehmer, die älter und männlich waren, einen ACE-Hemmer zu Beginn einnahmen, ein Thiazolidinedion 4 Monate nach der Randomisierung verordnet bekamen, eine kardiovaskuläre Erkrankung zu Studienbeginn hatten und niedrigere Ausgangswerte von Serum-Kreatinin und LDL-C mit größerer Wahrscheinlichkeit einen Kreatinin-Anstieg. Letzterer hatte aber keine Bedeutung für die Endpunkt-Daten.

Für die therapeutische Praxis gilt, dass wenn der Kreatinin-Wert den oberen Normwert um mehr als 50% übersteigt, die Behandlung mit einem Fibrat abgebrochen werden sollte. Es wird empfohlen, den Kreatininwert während der ersten 3 Monate nach Therapiebeginn und danach in periodischen Abständen zu kontrollieren. Bei Patienten mit leicht eingeschränkter Nierenfunktion ist eine Dosisreduktion erforderlich. Bei einer leichten bis mittelschweren

Nierenerkrankung sollte mit einer Kapsel zu 100 mg Fenofibrat (Standard) täglich begonnen werden. Für Patienten mit schwerer chronischer Nierenerkrankung (auch Hämodialyse-Patienten) wird Fenofibrat nicht empfohlen. Weitere mögliche Nebenwirkungen sind Anstiege der Transaminasen – eine hepatische Insuffizienz ist eine Kontraindikation (nicht jedoch eine bei HTG häufig anzutreffende Fettleber). Nur sehr selten werden Muskelbeschwerden (einschließlich Anstieg der CK) gesehen. Auf die sorgfältige Überwachung bei kombinierter Verordnung von Fenofibrat und einem Statin war schon hingewiesen worden. Gleiches gilt auch bei bekannten Muskelerkrankungen.

Fenofibrat kann die Wirkung von oralen Antikoagulantien verstärken und folglich ein erhöhtes Blutungsrisiko verursachen. Deshalb sollte zu Beginn der Therapie die Dosis des Antikoagulans um ca. ein Drittel reduziert werden und unter Kontrolle der Gerinnungsparameter (International Normalized Ratio) – falls erforderlich – angepasst werden.

Kinder sollten in aller Regel nicht mit Fibraten behandelt werden. Für die Schwangerschaft gilt, dass nur nach einer sorgfältigen Nutzen-Risiko-Abwägung ein Fibrat verordnet werden darf, z.B. bei Patientinnen, die wegen einer massiven HTG der Gefahr einer akuten Pankreatitis ausgesetzt sind. In der Stillzeit sollten Fibrate möglichst vermieden werden.

### **Omega-3-Fettsäuren**

Ein regelmäßiger Fischkonsum wird empfohlen (Tab. 1). In Meta-Analysen von prospektiven Kohorten-Studien konnte gezeigt werden, dass ein Fischverzehr einmal in der Woche die tödliche koronare Herzerkrankung um 16% und die Inzidenz von Schlaganfällen um 14% vermindert [17]. Es wurde aber kein Effekt auf die Herzinsuffizienz gesehen. Der Effekt auf die TG-Konzentrationen bei einem solchen Fischverzehr ist aber eher bescheiden.

Omega-3-Fettsäuren, die als verschreibbare Pharmaka zur Verfügung stehen, senken die Synthese von TG in der Leber, da diese Fettsäuren (Eicosapentaensäure und Docosahexaensäure) ungeeignete Substrate für die TG-synthetisierenden Enzyme sind



**Omega-3-Fettsäuren sind eine sinnvolle Ergänzung zu einer Fibrattherapie bei immer noch erhöhten TG-Konzentrationen**

und die Veresterung anderer Fettsäuren hemmen. Zur Senkung der TG-Spiegel trägt auch die gesteigerte beta-Oxidation von Fettsäuren in den Peroxisomen der Leber bei, da dabei die Menge an verfügbaren freien Fettsäuren für die TG-Synthese gesenkt wird. Die Hemmung der TG-Synthese führt zu einer Absenkung der VLDL-Sekretion aus der Leber und damit zu einem Abfall der TG-Spiegel. Es werden auch die postprandialen TG reduziert [18].

Die Absenkungsraten der TG-Konzentrationen, die durch Omega-3-Fettsäuren erzielt sind, schwanken zwischen verschiedenen Patienten sehr (0 bis über 50%).

Omega-3-Fettsäuren erhöhen bei einigen Patienten mit HTG den LDL-C-Spiegel [19]. Der HDL-C-Wert kann zeitweise in einem geringen Ausmaß ansteigen, dieser Anstieg ist jedoch signifikant geringer als er bei der Anwendung von Fibraten beobachtet wurde.

Die Einnahme von 1 g Omega-3-Fettsäuren über 3,9 Jahre senkte in der GISSI-HF-Studie die Mortalität und die Hospitalisierungsrate [20]. In der JELIS-Studie wurden 1.800 mg von Eicosapentaensäure täglich zusammen mit einem Statin (EP-Gruppe; n = 9.326) mit einer Kontrollgruppe (nur Statin; n = 9.319) während eines 5-Jahre-Follow-up eingenommen [21]. Es wurde eine 19%ige Reduktion von größeren kardialen Ereignissen gesehen. Allerdings wurden in der AFFORD-Studie (2 g Omega-3-Fettsäuren tgl.) und der ORIGIN-Studie (1 g Omega-3-Fettsäuren tgl.) keine kardiovaskulären Effekte beschrieben [22, 23].

Im Rahmen der ASCEND-Studie wurden 15.480 Patienten mit Diabetes, aber ohne Evidenz für eine arteriosklerotische kardiovaskuläre Erkrankung mit 1-Gramm-Kapseln, die entweder Omega-3-Fettsäuren (Fettsäure-Gruppe) oder ein Placebo (Olivenöl) enthielten, über 7,4 Jahre behandelt [24]. Es konnte kein Effekt auf kardiovaskuläre Endpunkte gezeigt werden.

Ganz neu sind die Ergebnisse der REDUCE-IT-Studie, die im Internet am 24.09.2018 erstmalig mitgeteilt wurden (AMARIN Corporation). Das Studiendesign war 2017 veröffentlicht worden [25]. 8.179 statinbehandelte Erwachsene mit erhöhtem kardiovaskulärem Risiko wurden eingeschlossen. Es wurden 4 g Vascepa® (Ethyl-Eicosapentaensäure)-Kapseln placebokon-

trolliert eingesetzt. Interessant ist, dass LDL-C zu Studienbeginn zwischen 1,1 und 2,6 mmol/l (41 – 100 mg/dl; statinbeeinflusst) und die TG-Werte zwischen 1,7 und 5,7 mmol/l (150 – 499 mg/dl; median 2,4 mmol/l (216 mg/dl)) lagen. Die Patienten mussten entweder eine festgestellte kardiovaskuläre Erkrankung (Sekundär-Präventions-Kohorte) oder einen Diabetes mellitus und wenigstens einen weiteren kardiovaskulären Risikofaktor (Primär-Präventions-Kohorte) haben. Nach im Median 4,9 Jahren wurde der primäre Endpunkt (kardiovaskulärer Tod, nicht tödlicher Myokardinfarkt, nicht tödlicher Schlaganfall, koronare Revascularisierung oder instabile Angina, die eine Hospitalisierung erforderlich machte) um relativ 25% gesenkt (statistisch hochsignifikant). Die Verträglichkeit des Präparates war auf Placebo-Niveau. Die Studienergebnisse wurden kürzlich publiziert [26].

Omega-3-Fettsäuren können in Ergänzung zu einer Fibrat- bzw. auch zu einer Statineinnahme verordnet werden.

An Nebenwirkungen der Omega-3-Fettsäure-Präparate sind gastrointestinale Störungen (einschließlich Oberbauchblähungen, Oberbauchschmerzen, Obstipation, Diarrhoe, Dyspepsie, Flatulenz, Aufstoßen, Refluxösophagitis, Übelkeit oder Erbrechen) zu erwähnen. Eine subakute oder akute Pankreatitis wäre eine absolute Kontraindikation.

## **Chylomikronämie-Syndrom**

Diese Patienten sollten unbedingt in lipidologischen Zentren betreut werden. Schwerpunkt des therapeutischen Herangehens bei Patienten mit extrem hohen TG-Spiegeln ist die Ernährungsberatung (Tab. 1). Alkohol muss unbedingt vermieden werden, da ein akuter massiver Anstieg der TG-Konzentration lebensgefährlich werden kann – eine akute Pankreatitis droht. Für diese Patienten können herkömmliche Fette durch mittelkettige TG ersetzt werden (es gibt Ceres-MCT-Margarine und Ceres-MCT-Öl), die nicht in Chylomikronen eingebaut werden und damit nicht zu einer Erhöhung der TG-Konzentrationen beitragen. Diese Lebensmittel sind in Diätgeschäften verfügbar.

**Ein Antisense Oligonukleotid gegen Apolipoprotein CIII (Volanesorsen) wird in therapieresistenten Fällen mit Chylomikronämie-Syndrom eine wertvolle therapeutische Option darstellen, sobald die Zulassung erteilt wurde**

Ansonsten können Fibrate versucht werden, die in aller Regel wenigstens massive TG-Anstiege abfangen. Auch ein Versuch mit Omega-3-Fettsäuren sowie mit Ezetimib (bremst die Cholesterin-Absorption im Darm) kann unternommen werden. Es gibt Patienten, bei denen die TG-Werte trotz aller dieser Bemühungen hoch bleiben – in Einzelfällen wird eine Lipoproteinapherese durchgeführt. Die Plasmaabtrennung muss bei diesen Patienten mit einer Zentrifuge erfolgen, meist wird das Plasma dann über einen Sekundärfilter geleitet. Die mit der extrakorporalen Therapie zu erzielenden Reduktionen der TG-Spiegel sind erheblich (ca. 50%), allerdings sind die TG-Konzentrationen am nächsten Tage wieder oben. Eine HTG ist nicht als offizielle Therapie für eine Lipoproteinapherese zugelassen.

Im Rahmen einer akuten Pankreatitis bei einem Patienten mit einem Chylomikronämie-Syndrom müssen die TG-Spiegel möglichst rasch gesenkt werden. Es gibt hierbei die Möglichkeit eines Plasmaaustausches (1 bis 2 Sitzungen) in Ergänzung zur Nulldiät [27]. Alternativ werden Infusionen von Insulin und Heparin empfohlen [28]. Besonders wichtig ist ein anschließender vorsichtiger Kostaufbau.

## Eigene Erfahrungen mit der Behandlung der HTG

Im Zeitraum 2008 bis 01/2014 hatten wir in der Stoffwechselambulanz der Medizinischen Klinik und Poliklinik III am Universitätsklinikum Dresden 232 Patienten mit HTG behandelt (etwa ein Viertel aller Patienten) [29]. Diese Patienten hatten kardiovaskuläre Ereignisse in einem jüngeren Lebensalter als die Allgemeinbevölkerung entwickelt. Mittels Ernährungsberatung, Fibraten und Omega-3-Fettsäuren gelang in aller Regel eine Reduktion der TG-Spiegel, meist war es jedoch nicht möglich, die TG-Konzentration vollständig zu normalisieren. Wir beobachteten eine Reduktion des Auftretens neuer kardiovaskulärer Ereignisse und von Pankreatitiden. Letztere traten allerdings in therapieresistenten Fällen auf.

## Zukünftige Therapiekonzepte

### Omega-3-Fettsäuren

Die bisher verfügbaren Präparate (Omacor<sup>®</sup>, Zodin<sup>®</sup>) enthalten Ethylester von Omega-3-Fettsäuren. Es sind Carboxylsäuren in der Entwicklung [30].

Eventuell könnte die Verwendung von Vascepa<sup>®</sup>, also allein der Eicosapentaensäure, von Vorteil sein (weniger Anstieg von LDL-C). Im Gegensatz zu früheren Studien wurde bei der REDUCE-IT-Studie erstmalig Wert darauf gelegt, dass eine HTG ein Auswahlkriterium war.

Aktuell ist Vascepa<sup>®</sup> von der FDA zugelassen als Diätzusatz zur Senkung erhöhter Triglyzerid-Werte bei Patienten mit schwerer HTG  $\geq 5,7$  mmol/l ( $\geq 500$  mg/dl). Der Hersteller weist ausdrücklich darauf hin, dass es sich bei diesen Kapseln nicht um Fischöl handele. Der enthaltene Wirkstoff werde aber durch ein von der FDA geprüftes komplexes Verfahren aus Fisch isoliert.

Sehr wahrscheinlich ist die Einnahme von nur 1 g Omega-3-Fettsäuren tgl. nicht ausreichend.

### Fibrat

Der neue PPAR-alpha-Modulator Pema-fibrat kann sehr niedrig dosiert werden, senkt effektiv die TG-Konzentrationen und wird offenbar besser vertragen als höhere Dosen von Fenofibrat [31].

### Volanesorsen

Es wurde ein Antisense Oligonukleotid gegen Apolipoprotein CIII in Studien bei familiärem Chylomikronämie-Syndrom und bei schwerer HTG getestet [32]. In weiteren Studien, die auf dem European Pancreatic Club am 13. – 16. Juni 2018 in Berlin vorgestellt wurden, konnte eine TG-Reduktion um über 70% sowie eine Reduktion des Neuauftretens einer akuten Pankreatitis gezeigt werden. Neben lokalen Reaktionen (das Präparat muss einmal wöchentlich subkutan appliziert werden) waren in Einzelfällen Abfälle von Thrombozyten-Zahlen gesehen worden. Die Zulassung von Volanesorsen wurde sowohl in den USA als auch in Euro-

**Eine Therapie mit einem Lipoproteinlipase-Gen bei einem Defekt dieses Enzyms ist offenbar nur bedingt effektiv und steht aktuell nicht mehr zur Verfügung**

pa beantragt. Das Präparat ist inzwischen in Europa zugelassen.

### Glybera®

Mit Alipogene tiparvovec (Glybera®) gelingt der Gentransfer des Lipoproteinlipase-Gens, verpackt in einen Adeno-Virus-Vektor, in die Muskulatur des Menschen. An der Charité in Berlin wurden bisher 3 Patienten behandelt. Die erste Patientin, die ein genetisch determiniertes Chylomikronämie-Syndrom hatte und in 25 Jahren 38× an einer akuten Pankreatitis erkrankt war (trotz Therapie mit einem Fibrat, Omega-3-Fettsäuren und 2-mal wöchentlicher Lipoproteinapherese seit 2012), konnten die TG-Werte durch diese Therapie im Jahre 2015 zunächst um 52% gesenkt werden [33]. Danach kam es zu einem gewissen Anstieg. Die extrakorporale Therapie konnte beendet werden. Wegen eines Diätfehlers kam es dann im Jahr 2017 erneut zu einem Pankreatitis-Schub. Soweit dem Autor dieser Arbeit bekannt ist, hat die Lieferfirma des Präparates die Bereitstellung eingestellt.

### Schlussfolgerungen

Eine HTG sollte unbedingt behandelt werden – wegen der Gefahr der Entwicklung kardiovaskulärer Komplikationen bzw. von akuten Pankreatitiden beim Chylomikronämie-Syndrom. Eine Ernährungsberatung ist die Grundlage der Therapie und ist häufig bereits sehr effektiv. Wenn danach keine optimale TG-Konzentration erreicht werden kann, sollte Fenofibrat (100 – 250 mg tgl.) verordnet werden. Darunter muss eine regelmäßige Kontrolle der Lipidwerte (auch des LDL-C) und der Transaminasen und des Kreatinins erfolgen. Bleiben die TG-Werte weiterhin massiv erhöht, können Omega-3-Fettsäuren (2 – 4 g tgl.) zum Einsatz kommen. Kardiologische und Gefäßkontrollen können die Wirksamkeit der lipidmodifizierenden Therapie belegen, indem kein Progress der Arteriosklerose dokumentiert wurde.

In Ausnahmefällen kann eine extrakorporale Lipoproteinapherese beantragt werden. Ein Plasmaaustausch kommt im Rahmen einer HTG-induzierten akuten Pankreatitis zum Einsatz.

Künftig könnte ein Präparat mit Eicosa-pentaensäure in höherer Dosis eine Rolle spielen (Vascepa®), da hier überzeugende Endpunkt-Daten vorgelegt wurden. Ein neuer PPAR-alpha-Modulator (Pemafibrat) ist in der Entwicklung. Bei therapierefraktären Fällen wird die Injektionstherapie mit Volanesorsen bald zur Verfügung stehen. Die in Einzelfällen praktizierte Genterapie wird im Moment nicht mehr angeboten.

### Interessenkonflikt

Der Autor hat Honorare von Aegerion, Amgen, Chiesi, Sanofi-Aventis, Kaneka, Diamed, Fresenius Medical Care, MSD und Akcea erhalten.

### Literatur

- [1] Wiesner P, Watson KE. Triglycerides: A reappraisal. *Trends Cardiovasc Med.* 2017; 27: 428-432. [CrossRef PubMed](#)
- [2] Sniderman AD, Couture P, Martin SS, DeGraaf J, Lawler PR, Cromwell WC, Wilkins JT, Thanassoulis G. Hypertriglyceridemia and cardiovascular risk: a cautionary note about metabolic confounding. *J Lipid Res.* 2018; 59: 1266-1275. [CrossRef PubMed](#)
- [3] Madsen CM, Varbo A, Nordestgaard BG. Unmet need for primary prevention in individuals with hypertriglyceridaemia not eligible for statin therapy according to European Society of Cardiology/ European Atherosclerosis Society guidelines: a contemporary population-based study. *Eur Heart J.* 2018; 39: 610-619. [CrossRef PubMed](#)
- [4] Nordestgaard, BG, Langsted, A, Mora, S, Kolovou, G, Baum, H, Bruckert E, Watts GF, Sypniewska G, Wiklund O, Borén J, Chapman MJ, Cobbaert C, Descamps OS, von Eckardstein A, Kamstrup PR, Pulkki K, Kronenberg F, Remaley AT, Rifai N, Ros E, Langlois M; European Atherosclerosis Society (EAS) and the European Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (EFLM) Joint Consensus Initiative. Fasting is not routinely required for determination of a lipid profile: Clinical and laboratory implications including flagging at desirable concentration cut-points - A joint consensus statement from the European Atherosclerosis Society and European Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine. *Clin. Chem.* 2016; 62: 930-946. [10.1373/clinchem.2016.258897](#).
- [5] Kolovou, GD, Mikhailidis, DP, Kovar, J, Lairon, D, Nordestgaard, BG, Ooi TC, Perez-Martinez P, Bilianou H, Anagnostopoulou K, Panotopoulos G. Assessment and clinical relevance of non-fasting and postprandial triglycerides: an expert panel statement. *Curr Vasc Pharmacol.* 2011; 9: 258-270.

- [6] *Nordestgaard BG, Benn M, Schnohr P, Tybjaerg-Hansen A.* Nonfasting triglycerides and risk of myocardial infarction, ischemic heart disease, and death in men and women. *JAMA.* 2007; 298: 299-308. [CrossRef PubMed](#)
- [7] *Wang Q, Wang G, Qiu Z, He X, Liu C.* Elevated serum triglycerides in the prognostic assessment of acute pancreatitis: A systematic review and meta-analysis of observational studies. *J Clin Gastroenterol.* 2017; 51: 586-593. [CrossRef PubMed](#)
- [8] *McKeage K, Keating GM.* Fenofibrate: a review of its use in dyslipidaemia. *Drugs.* 2011; 71: 1917-1946. [CrossRef PubMed](#)
- [9] *Ansquer JC, Foucher C, Rattier S, Taskinen MR, Steiner G, Investigators D; DAIS Investigators.* Fenofibrate reduces progression to microalbuminuria over 3 years in a placebo-controlled study in type 2 diabetes: results from the Diabetes Atherosclerosis Intervention Study (DAIS). *Am J Kidney Dis.* 2005; 45: 485-493. [CrossRef PubMed](#)
- [10] *Ansquer JC, Crimet D, Foucher C.* Fibrates and statins in the treatment of diabetic retinopathy. *Curr Pharm Biotechnol.* 2011; 12: 396-405. [CrossRef PubMed](#)
- [11] *Diabetes Atherosclerosis Intervention Study Investigators.* Effect of fenofibrate on progression of coronary-artery disease in type 2 diabetes: the Diabetes Atherosclerosis Intervention Study, a randomised study. *Lancet.* 2001; 357: 905-910. [CrossRef PubMed](#)
- [12] *Keech A, Simes RJ, Barter P, Best J, Scott R, Taskinen MR, Forder P, Pillai A, Davis T, Glasziou P, Drury P, Kesäniemi YA, Sullivan D, Hunt D, Colman P, d'Emden M, Whiting M, Ehnholm C, Laakso M; FIELD study investigators.* Effects of long-term fenofibrate therapy on cardiovascular events in 9795 people with type 2 diabetes mellitus (the FIELD study): randomised controlled trial. *Lancet.* 2005; 366: 1849-1861. [CrossRef PubMed](#)
- [13] *d'Emden MC, Jenkins AJ, Li L, Zannino D, Mann KP, Best JD, Stuckey BGA, Park K, Saltevo J, Keech AC; FIELD Study Investigators.* Favourable effects of fenofibrate on lipids and cardiovascular disease in women with type 2 diabetes: results from the Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes (FIELD) study. *Diabetologia.* 2014; 57: 2296-2303. [CrossRef PubMed](#)
- [14] *Waldman B, Ansquer JC, Sullivan DR, Jenkins AJ, McGill N, Buizen L, Davis TME, Best JD, Li L, Feher MD, Foucher C, Kesaniemi YA, Flack J, d'Emden MC, Scott RS, Hedley J, GebSKI V, Keech AC; FIELD investigators.* Effect of fenofibrate on uric acid and gout in type 2 diabetes: a post-hoc analysis of the randomised, controlled FIELD study. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2018; 6: 310-318. [CrossRef PubMed](#)
- [15] *Elam M, Lovato L, Ginsberg H.* The ACCORD-Lipid study: implications for treatment of dyslipidemia in Type 2 diabetes mellitus. *Clin Lipidol.* 2011; 6: 9-20. [CrossRef PubMed](#)
- [16] *Bonds DE, Craven TE, Buse J, Crouse JR, Cuddihy R, Elam M, Ginsberg HN, Kirchner K, Marcovina S, Mychaleckyj JC, O'Connor PJ, Sperl-Hillen J-A.* Fenofibrate-associated changes in renal function and relationship to clinical outcomes among individuals with type 2 diabetes: the action to control cardiovascular risk in diabetes (ACCORD) experience. *Diabetologia.* 2012; 55: 1641-1650. [CrossRef PubMed](#)
- [17] *Kromhout D, de Goede J.* Update on cardiometabolic health effects of  $\omega$ -3 fatty acids. *Curr Opin Lipidol.* 2014; 25: 85-90. [CrossRef PubMed](#)
- [18] *Schirmer, SH, Werner, CM, Binder, SB, Faas, ME, Custodis, F, Böhm M, Laufs U.* Effects of omega-3 fatty acids on postprandial triglycerides and monocyte activation. *Atherosclerosis.* 2012; 225: 166-172. [10.1016/j.atherosclerosis.2012.09.002.](#)
- [19] *Weintraub H.* Update on marine omega-3 fatty acids: management of dyslipidemia and current omega-3 treatment options. *Atherosclerosis.* 2013; 230: 381-389. [CrossRef PubMed](#)
- [20] *Tavazzi L, Maggioni AP, Marchioli R, Barlera S, Franzosi MG, Latini R, Lucci D, Nicolosi GL, Porcu M, Tognoni G; GISSI-HF Investigators.* Effect of n-3 polyunsaturated fatty acids in patients with chronic heart failure (the GISSI-HF trial): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2008; 372: 1223-1230. [CrossRef PubMed](#)
- [21] *Yokoyama M, Origasa H, Matsuzaki M, Matsuzawa Y, Saito Y, Ishikawa Y, Oikawa S, Sasaki J, Hishida H, Itakura H, Kita T, Kitabatake A, Nakaya N, Sakata T, Shimada K, Shirato K; Japan EPA lipid intervention study (JELIS) Investigators.* Effects of eicosapentaenoic acid on major coronary events in hypercholesterolaemic patients (JELIS): a randomised open-label, blinded endpoint analysis. *Lancet.* 2007; 369: 1090-1098. [CrossRef PubMed](#)
- [22] *Holman RR, Paul S, Farmer A, Tucker L, Stratton IM, Neil HAW; Atorvastatin in Factorial with Omega-3 EE90 Risk Reduction in Diabetes Study Group.* Atorvastatin in factorial with Omega-3 EE90 risk reduction in diabetes (AFORRD): a randomised controlled trial. *Diabetologia.* 2009; 52: 50-59. [CrossRef PubMed](#)
- [23] *Bosch J, Gerstein HC, Dagenais GR, Díaz R, Dyal L, Jung H, Maggiono AP, Probstfeld J, Ramachandran A, Riddle MC, Rydén LE, Yusuf S; ORIGIN Trial Investigators.* n-3 fatty acids and cardiovascular outcomes in patients with dysglycemia. *N Engl J Med.* 2012; 367: 309-318. [CrossRef PubMed](#)
- [24] *Bowman L, Mafham M, Wallendszus K, Stevens W, Buck G, Barton J, Murphy K, Aung T, Haynes R, Cox J, Murawska A, Young A, Lay M, Chen F, Sammons E, Waters E, Adler A, Bodansky J, Farmer A, McPherson R, Neil A, Simpson D, Peto R, Baigent C, Collins R, Parish S, Armitage J; ASCEND Study Collaborative Group.* Effects of n-3 fatty acid supplements in diabetes mellitus. *N Engl J Med.* 2018; 379: 1540-1550. [CrossRef PubMed](#)
- [25] *Bhatt DL, Steg PG, Brinton EA, Jacobson TA, Miller M, Tardif J-C, Ketchum SB, Doyle RT Jr, Murphy SA, Soni PN, Braeckman RA, Juliano RA, Ballantyne CM; REDUCE-IT Investigators.* Rationale and design of REDUCE-IT: Reduction of cardiovascular events with icosapent ethyl-intervention trial. *Clin Cardiol.* 2017; 40: 138-148. [CrossRef PubMed](#)
- [26] *Bhatt DL, Steg PG, Miller M, Brinton EA, Jacobson TA, Ketchum SB, Doyle RT Jr, Juliano RA,*



- Jiao L, Granowitz C, Tardif JC, Ballantyne CM; REDUCE-IT Investigators. Cardiovascular risk reduction with Icosapent ethyl for hypertriglyceridemia. *N Engl J Med*. 2019; 380: 11-22.
- [27] Stefanutti C, Julius U. Treatment of primary hypertriglyceridemia states – General approach and the role of extracorporeal methods. *Atheroscler Suppl*. 2015; 18: 85-94. [CrossRef PubMed](#)
- [28] Jin M, Peng J, Zhang H, Lu B, Lii Y, Wu D, Qian J, Yang H. Continuous intravenous infusion of insulin and heparin versus plasma exchange in hypertriglyceridemia-induced acute pancreatitis. *J Dig Dis*. 2018; 19: 766-772. [CrossRef PubMed](#)
- [29] Scholz M, Tselmin S, Fischer S, Julius U. Hypertiglyceridemia in an outpatient department – Significance as an atherosclerotic risk factor. *Atheroscler Suppl*. 2015; 18: 146-153. [CrossRef PubMed](#)
- [30] Stroes ESG, Susekov AV, de Bruin TWA, Kvarnström M, Yang H, Davidson MH. Omega-3 carboxylic acids in patients with severe hypertriglyceridemia: EVOLVE II, a randomized, placebo-controlled trial. *J Clin Lipidol*. 2018; 12: 321-330. [CrossRef PubMed](#)
- [31] Arai H, Yamashita S, Yokote K, Araki E, Suganami H, Ishibashi S; K-877 Study Group. Efficacy and safety of pemafibrate versus fenofibrate in patients with high triglyceride and low HDL cholesterol levels: A multicenter, placebo-controlled, double-blind, randomized trial. *J Atheroscler Thromb*. 2018; 25: 521-538. [CrossRef PubMed](#)
- [32] Yang X, Lee SR, Choi YS, Alexander VJ, Digenio A, Yang Q, Miller YI, Witztum JL, Tsimikas S. Reduction in lipoprotein-associated apoC-III levels following volanesorsen therapy: phase 2 randomized trial results. *J Lipid Res*. 2016; 57: 706-713. [CrossRef PubMed](#)
- [33] Kassner U, Hollstein T, Grenkowitz T, Wühle-Demuth M, Salewsky B, Demuth I, Dippel M, Steinhagen-Thiessen E. Gene therapy in lipoprotein lipase deficiency: Case report on the first patient treated with alipogene tiparvovec under daily practice conditions. *Hum Gene Ther*. 2018; 29: 520-527. [CrossRef PubMed](#)



Ulrich Julius  
Lipidologie und Zentrum für  
extrakorporale Therapie  
Medizinische Klinik und Poliklinik III  
Universitätsklinikum Carl Gustav Carus  
an der Technischen Universität Dresden  
Fetscherstraße 74  
01307 Dresden  
[ulrich.julius@uniklinikum-dresden.de](mailto:ulrich.julius@uniklinikum-dresden.de)