

Kontroversen im lipidologischen Alltag: Genetik und Risikoprävention bei sHTG

Der diesjährige VMAC (Vascular Medicine and Atherosclerosis Congress) fand vom 6. – 8. Februar 2025 im Haus der Technik in Essen statt. Er wird alljährlich ausgerichtet von der D.A.CH Gesellschaft zur Prävention von Herz-Kreislauf-Erkrankungen e.V., der Lipidliga (DGFL) und der Dt. Gesellschaft für Arterioskleroseforschung e.V. (DGAF). Das diesjährige Sobi Symposium widmete sich typischen Kontroversen, mit denen sich Lipidologen im klinischen Alltag insbesondere im Management der schweren Hypertriglyceridämie (sHTG) auseinandersetzen müssen. Dabei ging es einerseits um die Messung der Triglyceride bei HTG-Pankreatitis, andererseits auch um die meist schwierige Interpretation genetischer Befunde. Anhand von konkreten Fällen konnte gezeigt werden, wie Patienten von der guten Zusammenarbeit zwischen Genetik, Gastroenterologie und Lipidologie profitieren können.

Interdisziplinär und praxisnah Kontroversen bei schwerer Hypertriglyceridämie (sHTG)

Bei der schweren Hypertriglyceridämie (sHTG) liegen Triglycerid (TG)-Konzentrationen > 885 mg/dl bzw. > 10 mmol/l vor. Das Pankreatitis-Risiko steht bei diesen Patienten klinisch im Vordergrund. Die Ursache ist häufig genetisch.

Eine interdisziplinäre Zusammenarbeit ist daher bei diesem Krankheitsbild besonders wichtig und so freute sich die Vorsitzende und amtierende Präsidentin der D.A.CH Gesellschaft, Frau Dr. Ulrike Schatz (Dresden), dass dieses Thema interdisziplinär und teils kontrovers aus Sicht der Gastroenterologie, vertreten durch Herrn Prof. Joachim Labenz (Siegen), aus genetischer Sicht, vertreten durch Herrn Prof. Winfried März (Heidelberg) und natürlich auch lipidologisch durch Frau Dr. Schatz selbst vorgestellt und diskutiert wurde (Abb. 1).



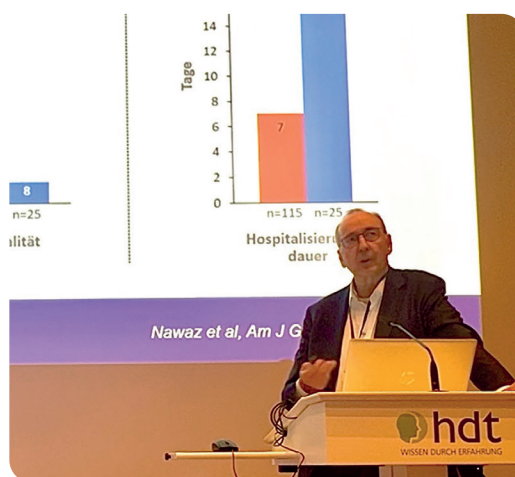
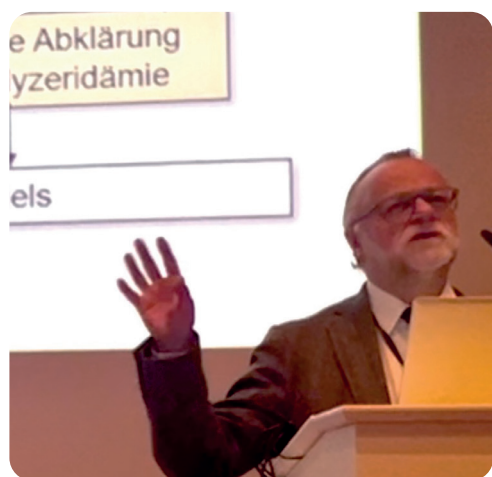
Akute Pankreatitis Werden die Triglyceride bestimmt?

Prof. J. Labenz (Siegen)

Die akute Pankreatitis ist eine primär sterile Entzündung der Bauchspeicheldrüse, die durch eine unphysiologische Enzymaktivierung im Organ gekennzeichnet ist. Diese führt zu lokalen und systemischen Entzündungsreaktionen, die bei schwerem Verlauf mit einer hohen Mortalität assoziiert sind.¹

100.000 stationäre Pankreatitis-Fälle pro Jahr in Deutschland

Die Inzidenz der akuten Pankreatitis in Deutschland beträgt 13 – 43 Fälle pro 100.000 Einwohner. Jährlich werden über 100.000 Patienten stationär behandelt, wobei die Mortalität bei schweren Verläufen bis zu 24,9 % beträgt.^{2,3} Neben den Hauptursachen Gallensteine (40 – 50 %) und Alkoholabusus (30 – 40 %) ist die HTG für etwa 10 % der akuten Pankreatitis-Fälle verantwortlich.^{1,4,5} Das Risiko steigt linear mit der Höhe der TG-Werte.⁶



Quelle: Sobi

Abb. 1: Unter dem Vorsitz von Frau Dr. Ulrike Schatz wurden die Kontroversen, die dem Kliniker bei der Diagnostik und Therapie der schweren sHTG entstehen, interdisziplinär und fallbasiert diskutiert. [v. li. n. re.: Prof. W. März (Labormedizin und Genetik), Dr. U. Schatz (Lipidologin), Prof. J. Labenz (Gastroenterologe)]

Die pathophysiologischen Mechanismen umfassen lokale Ischämie aufgrund erhöhter Blutviskosität sowie direkte toxische Effekte freier Fettsäuren.⁷

Hohe Triglyceride sind ein negativer Prognosefaktor für den Verlauf bei akuter Pankreatitis

Patienten mit schwerer HTG (d.h. > 10,0 mmol/l bzw. 885 mg/dl) haben ein signifikant erhöhtes Risiko für Pankreatitis mit einer Odds Ratio von bis zu 361,4.⁸ Zudem ist die HTG-Pankreatitis mit einer schlechteren Prognose assoziiert, einschließlich erhöhter Mortalität, höherer Intensivpflichtigkeit und gesteigertem Risiko für Pankreasnekrosen.⁷

Aktuelle Befragung gastroenterologischer Krankenhäuser: Nur 57 % messen bei akuter Pankreatitis die TG-Werte in der Notaufnahme⁹

Eine aktuelle und repräsentative Umfrage der Arbeitsgemeinschaft leitender gastroenterologischer Krankenhausärztinnen und -ärzte e.V. (ALGK), an der 95 Kliniken (34 % der Mitglieder) teilgenommen haben, ergab, dass 77 % der Zentren mehr als 20 Patienten mit akuter Pankreatitis pro Jahr in ihrer Klinik sehen. Allerdings werden dort bei Verdacht auf Pankreatitis die TG nicht routinemäßig bestimmt: Nur 57 % der Kliniken messen TG-Werte bei Aufnahme. Die stationäre Behandlung der HTG-Pankreatitis erfolgt meist heterogen und ohne standardisierte Protokolle. Bei TG-Werten > 1.000 mg/dl werden Patienten nur in 79 % der Fälle in einer Spezialambulanz vorgestellt. Eine strukturierte Nachsorge, die Wiedervorstellungen bzw. weitere Untersuchungen vorsieht, erfolgte nur in 32 % der Fälle.⁹

Fazit

- Hohe Triglyceride sind nach Gallensteinen und Alkohol die dritthäufigste Ursache der akuten Pankreatitis.
- Durch HTG bedingte Pankreatitiden sind mit einer schlechteren Prognose assoziiert als non-HTG-Pankreatitiden. Dennoch werden bei V.a. Pankreatitis TG häufig nicht bestimmt und die Behandlung der HTG-Pankreatitis erfolgt in vielen Fällen nicht leitliniengerecht.
- Eine standardisierte Diagnostik und Therapie könnten die Versorgung der Patienten mit HTG-Pankreatitis verbessern und Rezidiven vorbeugen.



Gen-Dosis-Wirkungsbeziehung Werden die genetischen Befunde bei sHTG verstanden?

Prof. W. März (Heidelberg)

Ein guter Dialog zwischen Kliniker und Humangenetiker verbessert die Diagnostik

Das Problem mit den genetischen Befunden hat zwei Seiten, beantwortet Prof. März die Eingangsfrage seines Vortrags: Einerseits befunden unsere Humangenetiker häufig sehr formal, andererseits sind die Angaben zur Klinik oft nur unzureichend. Ohne möglichst vollständig ausgefüllten Anamnesebogen lässt sich der „Salat von Sequenzen“ oft nur formalistisch entschlüsseln und eine eindeutige (=ursächliche) Diagnose lässt sich bei Varianten, die nicht eindeutig pathogen sind, dann auch nicht stellen.

Vor der Genetik: Sekundäre Ursachen ausschließen und FCS-Score durchführen

In einem von ihm erstellten Algorithmus fasst Prof. März das grundsätzliche Vorgehen zur Abklärung einer sHTG zusammen. (Abb. 2)

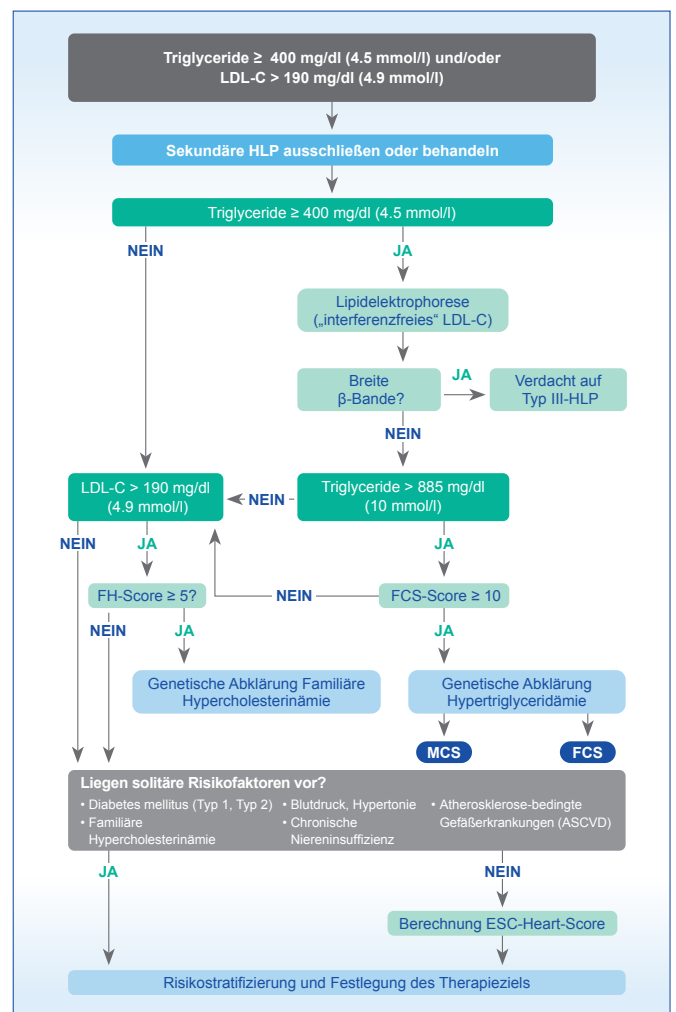


Abb. 2: Diagnostikalgorithmus sHTG¹⁰
(Abkürzungen: siehe Abkürzungsverzeichnis)

Mit Hilfe des sog. Familiären Chylomikronämie-Syndrom (FCS) – Scores kann die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen einer genetisch bedingten HTG und damit auch die Notwendigkeit eines genetischen Tests klinisch abgeschätzt werden.

Digitaler FCS-Score Rechner



Bei einem FCS-Score > 10 Punkten ist eine Genetik empfohlen.¹¹

Bei einem FCS-Score > 7 kann sie bereits erwogen werden, wie neuere Daten zeigen.¹²

Neue genetische Architektur der HTG: Neue Gene und autosomal-dominante Vererbungsmuster

Früher ging man bei sHTG von einer reinen Abbaustörung der Triglyceride aus, also von einem Funktionsverlust in Genen, die direkt oder indirekt die Aktivität der Lipoproteinlipase (LPL) beeinflussen (z.B. LPL, ApoA5, ApoC2, ApoC3, GPIHBP-1, LMF-1).

Mittlerweile konnte in genomweiten Assoziationsstudien auch gezeigt werden, dass sog. Loss-of-Function (LoF) Varianten im Glukokinase-Regulator-Protein (GCKR) bzw. im zyklischen AMP-responsiven Element Binding Protein H (CREB3L3/CREB-H) auch über eine Steigerung des „Outputs der Triglyceride“ zu einer sHTG führen können.^{13,14,15}

„Auch muss man sich davon lösen, dass die HTG immer autosomal-rezessiv vererbt wird, da es auch autosomal-dominante Erbgänge gibt“ betonte Prof. März. Grundsätzlich sollte man bei sHTG zwei Entitäten unterscheiden:

Bei **monogener HTG (auch FCS)** reichen einzelne Mutationen aus, um eine sHTG hervorzurufen. Das Pankreatitis-Risiko ist hier etwa 5x höher als bei polygenen Formen.

Bei der **polygenen HTG (auch MCS)** wird die Schwere der HTG durch kumulative/interaktive Wirkungen mehrerer genetischer Risikovarianten, sog. „Cluster“, bestimmt.

Ohne Klinik schwierig: Beurteilung der Sequenzvarianten

Sowohl bei monogener als auch polygener HTG können die gleichen Kandidatengene betroffen sein, allerdings ist es wichtig die Pathogenität der Sequenzvarianten richtig einzuordnen, was in der Regel nach der sog. ACMG Klassifikation erfolgt. (Tabelle. 1)

Die Schwierigkeit bei der Interpretation besteht darin, die Penetranz von seltenen pathogenen Varianten (= monogene HTG) und Mischformen mit häufigen Risikovarianten (sog. Polymorphismen = polygene HTG) zu beurteilen. Gerade dafür sei oder ist das Hinzuziehen der Klinik unerlässlich, so Prof. März.

Pathogenität	Klasse	Wahrscheinlichkeit für Pathogenität	Prädiktive Testung v. Verwandten	Intensivierte Früherkennung
Sicher	5	> 99 %	Ja	Ja
Vermutlich	4	95 – 99 %		
Möglicherweise (VUS)	3	5 – 95 %	Nein	Nach Familienvorgeschichte / Risikofaktoren
Vermutlich nicht	2	0,1 – 5 %	Nein	Nein
Sicher nicht	1	0,1 %	Treat as „no mutation detected“ for this disorder	

Tabelle 1: ACMG-Beurteilung von Mutationen^{16,17}

Anhand drei konkreter Fälle von Kollegen stellte Prof. März diese Schwierigkeiten dar.

Fall 1: Diagnose auf Umwegen

56-j., schlanke HTG-Patientin mit Z.n. 4 Pankreatitiden und insulinpflichtigem Diabetes (Dr. Nigge, UKS Homburg)

Bei der schlanken und ernährungsbewussten Patientin sind bereits seit der Kindheit hohe TG-Werte bekannt, die zuletzt beim Hausarzt meist um 2000 mg/dl lagen. Beim Vater waren ebenfalls hohe TG-Werte und eine Arteria Carotis Bypass (ACB)-Operation im Alter von 60 Jahren bekannt.

Eine bereits 2015 durchgeführte Genetik ergab bei der Patientin eine pathogene Missense-Variante im ApoE Gen (ApoE3/4 Genotyp).

Im Juni 2023 erlitt die Patientin erstmals eine Pankreatitis, wurde offen cholecyst- und splenektomiert. Ein insulinpflichtiger Diabetes mellitus (Typ 3) und eine Steatosis hepatis wurden festgestellt. Trotz Ernährungsberatung, Therapie mit Omega-3-Fettsäuren und gut eingestelltem Diabetes mellitus traten 08-2023, 02-2024 und 03-2024 weitere, zum Teil schwere HTG-Pankreatitiden auf.

Erneute Genetik mit Panel-Diagnostik

Aufgrund der rezidivierenden Pankreatitiden mit TG-Werten bis zu 4095 mg/dl wurde erneut eine Genetik mit Paneldiagnostik aller Kandidatengene veranlasst, die – neben dem ApoE3/4 Genotyp – nun auch eine homozygote, wahrscheinlich pathogene Missense-Variante im LPL-Gen ergab, die als ursächlich für die vorliegende schwere HTG gesehen wurde (= FCS). Zusätzlich lagen noch mehrere Risikovarianten im

LPL-, GCKR-Gen und als ApoA5*3 Haplotyp vor, die – in Kombination – die HTG zusätzlich verschlechterten.

Therapie: Aufgrund der Diagnose eines genetisch bestätigten, therapierefraktären FCS und rezidivierenden Pankreatitiden wurde 03-2024 eine Therapie mit Volanesorsen begonnen, worunter die TG-Werte effektiv gesenkt werden konnten. Erneute Pankreatitiden traten nicht mehr auf.

Fall 2: Late-Onset Chylomikronämie:

46-j., übergewichtiger HTG-Patient mit Typ 2 Diabetes und rezidivierenden Pankreatitiden (Prof. Strnad, Aachen)

Bei dem stark übergewichtigen Patienten (BMI 32 kg/m²) sind anamnestisch seit ca. 20 Jahren hohe TG-Werte bekannt. Seit 2016 litt er unter rezidivierenden Pankreatitiden, davon 8 gesichert mit stationärem Aufenthalt. Trotz Therapie mit Bezafibrat, Omega-3-Fettsäuren, Atorvastatin und wiederholten Diätberatungen blieben die TG zwischen 2700 und 3500 mg/dl konstant hoch. Ein Typ 2 Diabetes mellitus (HbA1c 7,8 %) wurde mit Metformin und Epagliflozin behandelt.

Genetik: Obwohl die Klinik eher an ein metabolisches Syndrom denken ließ, wurde aufgrund der rezidivierenden Pankreatitiden und der zunehmenden klinischen Verschlechterung eine Genetik veranlasst. Diese ergab eine autosomal-dominante, spät-manifeste ApoA5 bedingte Chylomikronämie, die auch in der heterozygot vorliegenden Form als pathogen und damit ursächlich für die vorliegende Chylomikronämie eingestuft wurde.¹⁸

Therapie: Eine Therapie mit Volanesorsen wurde im Februar 2023 begonnen. Unter Therapie blieb der Patient pankreatitisfrei. Mittlerweile kann er auch wieder arbeiten.¹⁹

Fall 3: ApoA5-Chylomikronämie oder Typ III Hyperlipoproteinämie?

65j. Patient mit schwerer HTG und chronischer Pankreatitis (Dr. Allendorf-Ostwald, Bruchsal)

Der Patient wurde mit der Diagnose "gemischte Hyperlipidämie mit führender HTG" bei TG-Werten > 2899 mg/dl trotz Fibrat- und Statintherapie und chronischer Pankreatitis in der Lipidsprechstunde vorgestellt. Die Fettstoffwechselstörung war seit 1990 bekannt, ein ApoE2/3 Genotyp bereits diagnostiziert, die Familienanamnese war leer. Weitere Diagnosen: pAVK, KHK, Aortensklerose, Diabetes mellitus Typ 2 (HbA1c 6,5 %), Hyperurikämie, Hypertonie, Hypothyreose (substituiert) und Adipositas (BMI: 34 kg/m²). Therapie mit Bezafibrat, Omega-3-FS, Atorvastatin, Metformin, Ramipril, Amlodipin, Febuxostat, Levothyroxin.

Trotz Diätberatung und Intensivierung der antidiabetischen Therapie sowie vorübergehende Gabe von Icosapentethyl blieben die TG-Werte weiterhin deutlich > 1000 mg/dl. Im April 2024 traten erneut pankreatitische Beschwerden mit Erhöhung von Lipase und CRP auf, woraufhin eine komplette genetische Panel-Diagnostik zur Abklärung von Lipidstoffwechselstörungen veranlasst wurde.

Genetik: Die Genetik ergab das Vorliegen einer ApoA5 bedingten HTG. Die eingehende Charakterisierung der Lipoproteine mittels Ultrazentrifugation ergab eine TypI HLP. Eine Typ III HLP, wie sie beim ApoE2/3 Genotyp bisweilen vorkommt, lag nicht vor. Zusätzlich lagen noch heterozygote Risikovarianten im GCKR-, ApoA4-Gen und ein ApoA5*3 Haplotyp vor.

Als Diagnose konnte daher eine ApoA5-bedingten Late-Onset Chylomikronämie gestellt werden, die durch weitere genetische Risikovarianten zusätzlich verstärkt wird.

Therapie: "Eine Therapie mit Volanesorsen kann bei diesem Patienten erwogen werden", so Prof. März.

Fazit

- Eine genetische Diagnostik ist bei schwerer HTG und/oder Pankreatitis-Historie indiziert.
- Begründete Entitäten sind polygene und monogene HTGs.
- Jede einzelne Variante muss hinsichtlich ihrer Auswirkung auf den Phänotyp beurteilt werden. Eine enge Zusammenarbeit zwischen Genetiker und Kliniker ist dazu erforderlich.
- Bestimmend für Therapieintensität sind der genetische Befund, die Gewichtung nicht-genetischer Einflüsse und der klinische Verlauf



Therapie Nutzen der ApoC3-Inhibition

Dr. U. Schatz (Dresden)

Frau Dr. Schatz begann ihren Vortrag zum Nutzen der ApoC3-Inhibition bei genetischen und klinischen Risikokonstellationen des Familiären Chylomikronämie Syndroms ebenfalls mit einer Fallvorstellung:

Fall 4: Heterozygote LPL-Defizienz

35j. Lehrer mit Z.n. 18 HTG-Pankreatitiden und Myokardinfarkt (MI) (Dr. U. Schatz, Dresden)

Bereits seit der Kindheit sind bei dem schlanken jungen Mann hohe TG-Werte bekannt. Die erste

Pankreatitis ereignete sich im 8. Lebensjahr. Trotz strikter Diät, Therapie mit Fibraten und kompletten Alkoholverzicht erlitt der Patient zwischen 1994 und 2024 insgesamt 18 Pankreatitiden, zuletzt im Januar 2024, woraufhin er sich zur weiteren diagnostischen Abklärung bei immer noch hohen TG-Werten zwischen 10 und 20 mmol/L in der Lipidambulanz Dresden vorstellte.

Weitere Diagnosen: exokrine Pankreasinsuffizienz und Steatosis hepatis Grad II-III. Bisherige Therapie: Fenofibrat, Bezafibrat, Gemfibrozil, Omega-3-Fs, MCTs und Kreon. Die Familienanamnese mütterlicherseits ergab Herzinfarkt und Apoplex, aber keine Lipidstoffwechselstörung, beim Vater ist sie unbekannt (kein Kontakt). Während eine Genetik zur weiteren diagnostischen Abklärung veranlasst wurde, erlitt der Patient einen Myokardinfarkt (Labor: TG 9 mmol/L, Chol 4,3 mmol/L, HDL 0,6 mmol/L, Non-HDL 3,6 mmol/L, LDL 2,1 mmol/L, Lp(a) normal, HbA1C 5,4 %, Nüchternblutzucker (FPG) 5,2 mmol/L).

Genetik: Die Genetik ergab eine heterozygote, pathogene seltene Variante im LPL-Gen.

Kostenübernahme-Antrag: Aufgrund der Klinik und zur Prävention von potentiell lebensbedrohlichen Pankreatitiden wurde ein Kostenübernahmeantrag für Volanesorsen bei der Krankenkasse gestellt, vor allem, weil es in der Literatur auch Fälle gab, bei denen heterozygot vorliegende LPL-Varianten ebenfalls im Sinne eines kodominanten Erbgangs zu einem Familiären Chylomikronämie Syndrom führten.^{21,22} Der Medizinische Dienst der Krankenkassen (MdK) folgte dieser Argumentation und bestätigte einen "indikationsgerechten Einsatz" von Volanesorsen.

Therapie: Zusätzlich zur post MI Therapie mit Statinen und Ezetimib, wurde eine Therapie mit Volanesorsen im Mai 2024 begonnen. Die Triglyceride sanken hierunter auf 1,8 mmol/L, Chol auf 2,6, HDL auf 0,7 und das LDL auf 1,1 mmol/L. Der Patient ist seitdem pankreatitisfrei. Bis auf vorübergehende Reaktionen an der Einstichstelle wurde die Therapie gut vertragen.

Volanesorsen zeigte eine dosisabhängige TG-Reduktion und kann Pankreatitiden vorbeugen.

In der APPROACH Studie konnte bei Patienten mit FCS die TG dosisabhängig unter Volanesorsen um bis zu 80 % gesenkt werden.²² Eine dauerhafte Senkung der TG wurde in der offenen Langzeitbeobachtung bestätigt. (Abb. 3 u. 4)²³

In einer gepoolten Auswertung von drei Phase 3-Studien (APPROACH, COMPASS, BROADEN) bei Patienten mit TG > 500 mg/dl konnte unter Volanesorsen die Häufigkeit von Pankreatitiden signifikant gesenkt werden (Odds-Ratio 0,18; 95%-KI 0,04-0,82).²⁴

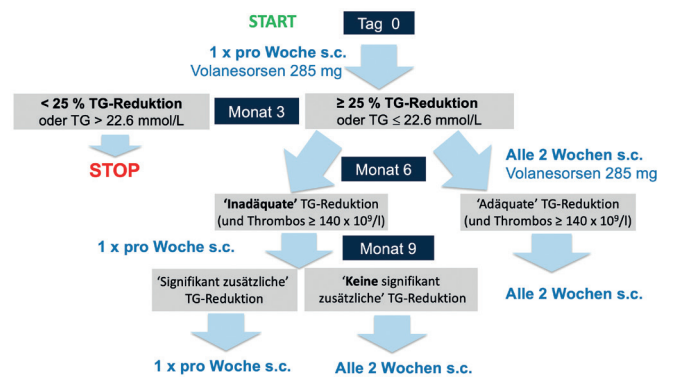


Abb. 4: Wöchentliche bzw. zweiwöchentliche Dosierung von Volanesorsen in Abhängigkeit von der TG-Senkung und der Thrombozytenzahl gemäß Fachinformation.²⁵

Fazit

Bei dauerhaft schwerer HTG und insbesondere beim Auftreten von Pankreatitiden sollte man an eine genetische Ursache und an eine ApoC3 Hemmung denken.

Volanesorsen konnte die Triglyceride dosisabhängig um bis zu 80 % senken und dadurch das Risiko für das Auftreten von Pankreatitiden verhindern.²⁴

Weitere Informationen zum Familiären Chylomikronämie Syndrom:

www.spotlightfcs.com/de

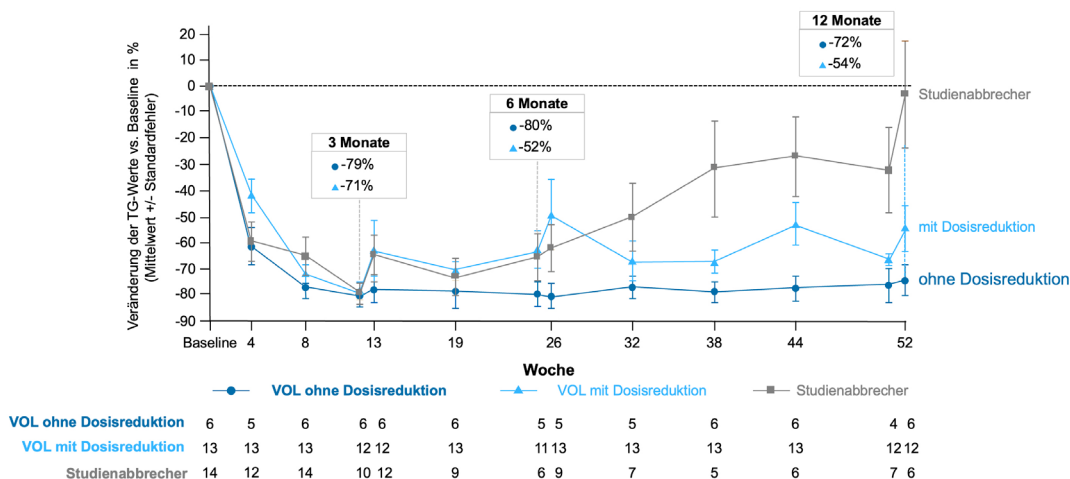


Abb. 3: Mittlere Veränderung der TG-Konzentration unter Volanesorsen (Vol) im Verlauf (in % Veränderung vs. Baseline) in Abhängigkeit von der eingesetzten Dosis (mit oder ohne Dosisreduktion von Volanesorsen bzw. bei Abbruch der Therapie).²²

Literatur:

- Beyer G, et al.: S3-Leitlinie Pankreatitis – Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS) – September 2021 – AWMF Registernummer 021-003. Z Gastroenterol. 2022 Mar;60(3):419-521. German. doi: 10.1055/a-1735-3864. Epub 2022 Mar 9. PMID: 35263785.
- Mayerle J, et al. Weißbuch Gastroenterologie: Diagnostik und Therapie der akuten Pankreatitis. Dtsch Arztebl Int. 2023/2024
- Rasch S, et al: Aktuelle Daten zur Morbidität und Mortalität der akuten Pankreatitis basierend auf der DRG Statistik des Statistischen Bundesamtes, Zeitschrift für Gastroenterologie 2023; 61(08): 544 – 545 doi: 10.1055/s-0043-1772010
- Beji A, et al. Hypertriglyceridemia and acute pancreatitis: Risk assessment and management strategies. UEG 2025.
- Pedersen SB, et al. Triglyceride levels and risk of acute pancreatitis: A population-based study. JAMA Intern Med. 2016;176(5):756-763. doi: 10.1001/jamainternmed.2016.1545.
- Pedersen SB et al. Nonfasting Mild-to-Moderate Hypertriglyceridemia and Risk of Acute Pancreatitis. JAMA Intern Med. 2016 Dec 1;176(12):1834-1842. doi: 10.1001/jamainternmed.2016.6875.
- Nawaz H, et al. Elevated serum triglycerides are independently associated with persistent organ failure in acute pancreatitis. Am J Gastroenterol. 2015 Oct;110(10):1497-503. doi: 10.1038/ajg.2015.261. Epub 2015 Sep 1. PMID: 26323188.
- Stroes ES, et al. Atherosclerosis and triglyceride metabolism in acute pancreatitis. Atheroscler Suppl. 2017;28:75-82. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2017.10.002.
- Madisch A, Labenz J, et al. Management of acute pancreatitis in German hospitals: A nationwide survey. Poster # P10-04 presented at the Congress of the German Society of Internal Medicine (DGIM), Wiesbaden, May 1-5, 2025
- März W, et al., Labordiagnostik von Fettstoffwechselstörungen. Dtsch Med Wochenschr 2023; 148: e120-e145. https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10637831/
- Moulin P, et al. Identification and diagnosis of patients with familial chylomicronaemia syndrome (FCS): expert panel recommendations and proposal of an "FCS score". Atherosclerosis. 275:265–72 (2018).
- Bashir B, et al., Validation of the familial chylomicronaemia syndrome (FCS) score in an ethnically diverse cohort from UK FCS registry: Implications for diagnosis and differentiation from multifactorial chylomicronaemia syndrome (MCS), Atherosclerosis 391 (2024) 117476, https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38447437/
- Raimondo A, et al. Glucokinase regulatory protein: complexity at the crossroads of triglyceride and glucose metabolism. Curr Opin Lipidol. 2015 Apr;26(2):88-95. doi: 10.1097/MOL.0000000000000155.
- Nakagawa Y, et al. CREBH Systemically Regulates Lipid Metabolism by Modulating and Integrating Cellular Functions. Nutrients. 2021 Sep 15;13(9):3204. doi: 10.3390/nu13093204.
- Dron JS, et al. Loss-of-Function CREB3L3 Variants in Patients With Severe Hypertriglyceridemia. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2020 Aug;40(8):1935-1941. doi: 10.1161/ATVBAHA.120.314168.
- Plon SE, et al. IARC Unclassified Genetic Variants Working Group. Sequence variant classification and reporting: recommendations for improving the interpretation of cancer susceptibility genetic test results. Hum Mutat. 2008 Nov;29(11):1282-91. doi: 10.1002/humu.20880. PMID: 18951446; PMCID: PMC3075918. https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC3075918/
- Richards S, et al.; ACMG Laboratory Quality Assurance Committee. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. Genet Med. 2015 May;17(5):405-24. doi: 10.1038/gim.2015.30. Epub 2015 Mar 5. PMID: 25741868; PMCID: PMC4544753. https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC4544753/
- Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM®)-Datenbank; Zugriff: 23 MAR 2025 unter https://omim.org/entry/606368
- Parhofer K, März W, Brückner C, Strnad P, Tünnemann Tarr A: Case Report – Schwere Hypertriglyceridämie bei Familiärem Chylomikronämie-Syndrom, Thieme, August 2024, ISSN 1611-7875; Zugriff: 23 MAR 2025 unter: https://lp.thieme.de/emag/CP/10905-Case-Report-Wayliva-2024/#0
- Tünnemann-Tarr A et al. Familial chylomicronemia syndrome due to a heterozygous deletion of the chromosome 8 treated with the apoCIII inhibitor volanesorsen: A case report. Medicine (Baltimore). 2021 Oct 22;100(42):e27573. doi: 10.1097/MD.00000000000027573. PMID: 34678899; PMCID: PMC8542157. https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8542157/
- Kassner U et al: Severe hypertriglyceridemia in a patient heterozygous for a lipoprotein lipase gene allele with two novel missense variants. Eur J Hum Genet. 2015 Sep;23(9):1259-61. doi: 10.1038/ejhg.2014.295. Epub 2015 Jan 14. PMID: 25585702; PMCID: PMC4538214. https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC4538214/
- Witztum JL, et al. Volanesorsen and Triglyceride Levels in Familial Chylomicronemia Syndrome. N Engl J Med. 2019 Aug 8;381(6):531-542. doi: 10.1056/NEJMoa1715944.
- Witztum JL, et al. Volanesorsen and triglyceride levels in familial chylomicronemia syndrome: Long-term efficacy and safety data from patients in an open-label extension trial. J Clin Lipidol. 2023 May-Jun;17(3):342-355. doi: 10.1016/j.jacl.2023.03.007.
- Alexander VJ, et al. Volanesorsen to Prevent Acute Pancreatitis in Hypertriglyceridemia. N Engl J Med. 2024 Feb 1;390(5):476-477. doi: 10.1056/NEJMc2306575.
- Fachinformation Volanesorsen (Wayliva), Stand: November 2022

Abkürzungen:

ANGPTL-3, engl. Angiotensin-like 3 protein; **AP**, akute Pankreatitis; **Apo**, Apolipoprotein; **Chol**, Cholesterin; **ASO**, Antisense-Oligonukleotid; **CREBH**, Zyklisches Adenosinmonophosphat (cAMP)-responsives Element bindendes Protein H (engl. cyclic adenosine monophosphate (cAMP)-responsive element-binding protein H); **CREB3L3**, CAMP-Responsive-Element-Binding Protein-3-Like-3; **FCS**, Familiäres Chylomikronämie Syndrom; **FGP**, Nüchternblutzucker; **GKCR**, Glucokinase-Regulatory-Protein; **GPD-1**, Glycerin-3-Phosphat-Dehydrogenase-1; **GPIIb/IIIa**, Glycosylphosphatidylinositolverankertes High-Density-Lipoprotein-bindendes Protein 1; **HLP**, Hyperlipoproteinämie; **HDL**, Lipoprotein hoher Dichte (engl. high density lipoprotein); **HTG**, Hypertriglyceridämie; **LDL**, Lipoprotein niedriger Dichte (engl. low density lipoproteins); **LoF**, Loss of Function; **LPL**, Lipoproteinlipase; **s.c.**, subkutan; **sHTG**, schwere Hypertriglyceridämie; **MCS**, multifaktorielles Chylomikronämie-Syndrom; **MI**, Myokardinfarkt; **SNPs**, engl. Single Nucleotide Polymorphism, Einzelnukleotidpolymorphismus; **LMF-1**, engl. Lipase Maturation Factor 1; **TG**, Triglyceride; **VLDL**, Lipoprotein sehr niedriger Dichte (engl. Very low density lipoprotein); **VUS**, Variante unklarer Signifikanz;

Wayliva 285 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung - **QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG:** Wirkstoff: Volanesorsen. Jede Einzeldosis - Fertigspritze enth. 285 mg Volanesorsen in 1,5 ml Lösung - **Sonst. Bestandt.**: Natriumhydroxid (zur pH-Einstellung), Salzsäure (zur pH-Einstellung), Wasser f. Injektionszwecke - **Wirkstoffgruppe:** Mittel, die den Lipidstoffwechsel beeinflussen; andere Mittel, die den Lipidstoffwechsel beeinflussen. ATC-Code: C10AX - **ANWENDUNGSGEBIETE:** f. d. unterstützende Behandlung neben e. Diät b. erwachsenen Patienten mit genetisch bestätigter familiärer Chylomikronämie Syndrom (FCS) und e. hohen Risiko f. Pankreatitis, bei d. das Ansprechen auf e. Diät und e. Triglycerid senkende Therapie unzureichend war - **GEGENANZEIGEN:** Überempf. gegen d. Wirkstoff o. einen d. sonst. Bestandt., chronische o. ursächlich unklare Thrombozytopenie. B. Thrombozytopenie (Thrombozyten < 140 x 10⁹/l) darf d. Therapie nicht eingeleitet werden - **NEBENWIRKUNGEN:** *Sehr häufig:* Thrombozytopenie; Kopfschmerzen; Myalgie; a. d. Injektionsstelle: Hautrötung, Schmerzen, Schwellung, Juckreiz, Hautverfärbung, Verhärtung, blauer Fleck, Ödem Schüttelfrost; Thrombozytenzahl vermind. - *Häufig:* Leukopenie; Lymphopenie; Eosinophilie; immunthrombozytopenische Purpura; spontane Hämatombildung; Impfreakt.; Hypersensitivität; serumkrankheitsähnliche Reakt.; Diabetes mell.; Schlaflosigkeit; Synkope Hypästhesie; Präsynkope; retinale Migräne; Schwindelgefühl; Tremor; konjunktivale Blutung; Verschwommensehen; Hypertonie; Blutung; Hämatom; Hitzewallungen; Dyspnoe; Pharynxödem; Giemen; Epistaxis; Husten; Nasenverstopfung; Übelkeit; Diarrhö; Erbrechen; Bauch aufgetrieben; Abdominalschmerz; Mundtrockenheit; Zahnfleischbluten; Mundschleimhautblutung; Ohrspeicheldrüsenvergrößerung; Dyspepsie; Gingivaschwellung; Erythem; Pruritus; Ausschlag; Urtikaria; verstärktes Schwitzen; Petechien; Ekchymosen; Nachtschweiß; Papel; Hypertrophie d. Haut; Gesichtsschwellung; Arthralgie; Gliederschm.; Arthritis; muskuloskelettale Schm.; Nackenschm.; Kieferschmerzen; Muskelkrämpfe; Gelenksteife; Myositis; Hämaturie; Proteinurie; Hämatom a. d. Injektionsstelle; Asthenie; Ermüdung; Reaktion an der Injektionsstelle; Fieber; Hypästhesie an der Injektionsstelle; Blutung, Wärme, Trockenheit, Blässe, Urtikaria, Bläschenbildung, Missempfindung Entzündung, Gewebsvermehrung, Schorf, Papel, Parästhesien, Ausschlag an der Injektionsstelle; Ödem; Schmerzen; nichtkardiale Thoraxschmerzen; Blutung an einer Gefäßpunktionsstelle; Hämoglobin erniedrigt; Leukozytenzahl erniedrigt; Serumkreatinin erhöht, Serumharnstoff erhöht; renale Kreatinin-Clearance vermindert; Leberenzymwerte erhöht; INR erhöht; Transaminasen erhöht; Kontusion - **STAND DER INFORMATION:** November 2022 - **INHABER DER ZULASSUNG:** Akcea Therapeutics Ireland Ltd., St. James House, 72 Adelaide Road, Dublin 2, D02 Y017 Ireland - **REZEPT-, APOTHEKENPFLICHTIG** - Weitere Informationen entnehmen Sie bitte der Fachinformation von Wayliva 285 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze.

Sobi und Wayliva® sind Marken von Swedish Orphan Biovitrum AB (publ).

© 2025 Swedish Orphan Biovitrum AB (publ) – Alle Rechte vorbehalten.

Swedish Orphan Biovitrum GmbH

Fraunhoferstr. 9a · 82152 Martinsried · mail.de@sobi.com · www.sobi.com/germany/de

