

Optimierte Statin-Therapie

durch SLC01B1-Genotypisierung

Klinische Bedeutung

Obwohl Statine (HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoren) als sichere Medikamente in der Primär- und Sekundärprävention kardiovaskulärer Erkrankungen gelten, treten bei ca. 10 % der Behandlungen Nebenwirkungen auf. Dabei handelt es sich größtenteils um toxische Schädigungen der Skelettmuskulatur unterschiedlicher Ausprägung, die von der Myalgie und Myopathie bis zur Rhabdomyolyse mit akutem Nierenversagen reichen können. Auch wenn die molekularen Mechanismen der Myotoxizität noch weitgehend ungeklärt sind, gilt die verabreichte Statin-Dosis insbesondere beim Simvastatin als stärkster, unabhängiger Prädiktor für das Auftreten von Nebenwirkungen. Es gibt allerdings große individuelle, meist genetisch bedingte Unterschiede bezüglich der maximal verabreichbaren Statin-Menge, sodass möglichst schon vor Beginn der Therapie die Dosis mit dem optimalen Nutzen-Risiko-Verhältnis abgeschätzt werden sollte.

Das Wichtigste auf einen Blick

Das Vorliegen eines bestimmten Polymorphismus im SLC01B1-Gen kann das Myopathierisiko unter Simvastatin-Therapie deutlich erhöhen. Die SLC01B1-Genotypisierung bietet eine objektive Grundlage für die Risikoabschätzung und Optimierung der Statin-Therapie.

Hintergrund

Die Verträglichkeit von Statinen wird maßgeblich von Varianten des SLC01B1-Gens, dem Gen für den Organo-Anion-Transporter OATP1B1, beeinflusst. Der in der basolateralen Hepatozyten-Membran lokalisierte Transporter OATP1B1 reguliert die Aufnahme zahlreicher endogener Substanzen (Gallensäuren, Hormone, Bilirubin) und Medikamente (Statine, Rifampicin, Fexofenadin, Methotrexat) aus dem sinusoidalen Blut in die Leberzelle. Einige Varianten (SNPs) des SLC01B1-Gens, insbesondere das C-Allel des Polymorphismus c.521T>C (Proteinebene: p.Val174Ala), haben eine Verringerung der maximalen Transportkapazität des OATP1B1 zur Folge, woraus sich erhöhte Plasma-



spiegel von Statinen und anderen Medikamenten ergeben können. In mehreren Studien wurden bei Anlageträgern des C-Allels, dessen Allelfrequenz in der europäischen Bevölkerung ca. 15 % beträgt, erhöhte Plasmaspiegel für Simvastatin, Pravastatin, Pitavastatin, Atorvastatin und Rosuvastatin gefunden. Die verringerte hepatische Aufnahme der Statine führte auch zu einer geringfügig verminderten Senkung des LDL-Cholesterins, die aber praktisch vernachlässigbar ist. Der Zusammenhang eines erhöhten Wirkspiegels mit einem gesteigerten Myotoxizitätsrisiko beim Vorliegen des C-Allels ist bisher nur für Simvastatin sicher belegt. Für andere Statine wird deshalb eine SLC01B1-Genotypisierung vor Therapiebeginn derzeit noch nicht empfohlen.

Indikation

- Vor Beginn einer Therapie mit Simvastatin, v. a. bei Hochdosisgabe (40 oder 80 mg/d)
- Diagnose/Verdachtsdiagnose einer Statin-Unverträglichkeit (ICD-10 Code T88.7)
- Abklärung von Myalgien bzw. Muskelschwäche unter Statin-Therapie auch bei normalen CK-Werten
- Isolierte CK-Erhöhung unter Statin-Therapie
- Statin-Therapie und gleichzeitige Gabe von Medikamenten, die ebenfalls das Myopathierisiko erhöhen (Fibrate, Immunsuppressiva, Amiodaron, Antimykotika, Johanniskraut)

Genotypisierung des SLC01B1-Gens

Vor der genetischen Diagnostik muss eine genetische Beratung und Aufklärung des Patienten erfolgen sowie die Einwilligungserklärung für humangenetische Untersuchungen nach dem GenDG vorliegen.

Nach Amplifikation des entsprechenden SLC01B1-Genabschnitts aus genomischer DNA mittels PCR erfolgt der Nachweis des c.521T>C-Polymorphismus

(rs4149056, OMIM-Nr. 604843) durch eine DNA-Sequenzanalyse. Das Ergebnis ist entweder eine TT-Homozygotie (Wildtyp), eine TC-Heterozygotie oder eine CC-Homozygotie.

Befundbewertung

Auf Basis der Ergebnisse werden in Anlehnung an die FDA die in der Tabelle zu findenden Empfehlungen gegeben.

Befundbewertung und Empfehlung in Abhängigkeit vom vorliegenden SLC01B1-Genotyp

SLC01B1-Genotyp Beurteilung und Empfehlung

SLC01B1-Genotyp	Beurteilung und Empfehlung
TT	<ul style="list-style-type: none"> • Normales Myopathierisiko unter 80 mg Simvastatin, eine statininduzierte Muskelschädigung ist dennoch nicht auszuschließen • Gabe von 20 mg Simvastatin möglich, aber nicht gleichzeitig mit Verapamil, Diltiazem • Gabe von 40 mg Simvastatin möglich, aber nicht gleichzeitig mit Amiodaron, Amlodipin, Ranolazin • Gabe von 80 mg Simvastatin nicht empfohlen, aber möglich, wenn dies der Patient seit mehr als 12 Monaten ohne Myalgien bei normaler CK toleriert
TC	<ul style="list-style-type: none"> • 4,5-fach erhöhtes Myopathierisiko unter 80 mg Simvastatin • Gabe von 20 mg Simvastatin möglich, aber nicht gleichzeitig mit Verapamil, Diltiazem • Gabe von 40 mg Simvastatin nicht ratsam, besser alternatives Statin-Präparat • Gabe von 80 mg Simvastatin kontraindiziert
CC	<ul style="list-style-type: none"> • 16,9-fach erhöhtes Myopathierisiko unter 80 mg Simvastatin • Gabe von Simvastatin kontraindiziert • Therapie mit alternativen Statin-Präparaten <p>Eine hochdosierte Gabe von alternativen Statinen sollte vermieden werden, auch wenn ein erhöhtes Myopathie-Risiko für andere Statine bisher nicht sicher nachgewiesen werden konnte.</p>

Abkürzungen

c.521T>C	Basenaustausch von Thymin gegen Cytosin an der Position 521 der SLC01B1-cDNA
CK	Creatinkinase
FDA	Food and Drug Administration
GenDG	Gendiagnostik-Gesetz
HMG-CoA	Hydroxymethylglutaryl-Coenzym A
ICD-10 Code T88.7	Nicht näher bezeichnete unerwünschte Nebenwirkung eines Arzneimittels oder einer Droge

LDL	Low-Density-Lipoprotein
p.Val174Ala	Aminosäureaustausch von Valin gegen Alanin an der Position 174 des OATP1B1-Transportproteins
SLC01B1	Solute carrier organic anion transporter family, member 1B1
SNPs	Single nucleotide polymorphisms

Autor:

PD Dr. med. Dietmar Plonné, Limbach Gruppe SE

Literatur:

1. Ramsey LB, Johnson SG, Caudle KE, et al: The clinical pharmacogenetics implementation consortium guideline for SLC01B1 and simvastatin-induced myopathy: 2014 update. Clin Pharmacol Ther 2014; 96: 423-428.
2. Stewart A: SLC01B1 Polymorphisms and Statin-Induced Myopathy. PLoS Curr 2013; 5.
3. Link E, Parish S, Armitage J et al: SLC01B1 variants and statin-induced myopathy-a genomewide study. N Engl J Med 2008; 359: 789-799.

Stand: Januar / 2018

stoffwechsel@limbachgruppe.com

Für Sie vor Ort

Aachen

MVZ Labor Aachen Dres. Riebe & Cornely GbR
Pauwelsstraße 30 | 52074 Aachen
Tel.: +49 241 47788-0

Berlin

MDI Laboratorien GmbH
Medizinisches Versorgungszentrum
Sonnenburger Straße 70 | 10437 Berlin
Tel.: +49 30 443364-200
www.mdi-labor.de

Berlin

MVZ Labor Limbach Berlin GbR
Arosier Allee 84 | 13407 Berlin
Tel.: +49 30 890645-0
www.mvz-labor-berlin.de

Bonn

MVZ Labor Limbach Bonn GmbH
Schieffellingsweg 28 | 53123 Bonn
Tel.: +49 228 928975-0
www.labor-limbach-bonn.de

Cottbus

Gemeinschaftslabor Cottbus
MVZ für Labormedizin, Mikrobiologie und
Infektionsepidemiologie GbR
Uhlandstraße 53 | 03050 Cottbus
Tel.: +49 355 58402-0
www.labor-cottbus.de

Dessau

MVZ Labor Dessau GmbH
Bauhüttenstraße 6 | 06847 Dessau
Tel.: +49 340 54053-0
www.laborpraxis-dessau.de

Dortmund

MVZ Labor Dortmund Leopoldstraße GbR
Leopoldstraße 10 | 44147 Dortmund
Tel.: +49 231 86027-0
www.labor-dortmund.de

Dresden

MVZ Labor Limbach Dresden GbR
Köhlerstraße 14 A | 01239 Dresden
Tel.: +49 351 47049-0
www.labordresden.de

Erfurt

MVZ Labor Limbach Erfurt GmbH
Nordhäuser Straße 74 | 99089 Erfurt
Tel.: +49 361 781-2701
www.labor-erfurt.de

Essen

MVZ Labor Eveld & Kollegen GbR
Nienkampstraße 1 | 45326 Essen
Tel.: +49 201 8379-0
www.labor-eweldd.de

Freiburg

MVZ Clotten
Labor Dr. Haas, Dr. Raif & Kollegen GbR
Merzhauser Straße 112a | 79100 Freiburg
Tel.: +49 761 31905-0
www.labor-clotten.de

Hamburg

MVZ Praxis im Chilehaus GmbH
Fischertwiete 2 | 20095 Hamburg
Tel.: +49 40 709755-0
www.praxis-chilehaus.de

Hannover

MVZ Labor Limbach Hannover GbR
Auf den Pohläckern 12 | 31275 Lehrte
Tel.: +49 6221 3432-0
www.labor-limbach-hannover.de

Heidelberg

MVZ Labor Dr. Limbach & Kollegen GbR
Im Breitspiel 16 | 69126 Heidelberg
Tel.: +49 6221 3432-0
www.labor-limbach.de

Hofheim

MVZ Medizinisches Labor Main-Taunus GbR
Hofheimer Straße 71 | 65719 Hofheim
Tel.: +49 6192 9924-0
www.labor-hofheim.de

Karlsruhe

MVZ Labor PD Dr. Volkmann und Kollegen GbR
Kriegsstraße 99 | 76133 Karlsruhe
Tel.: +49 721 85000-0
www.laborvolkmann.de

Kassel

Labor Kassel · ÜBAG Dessau-Kassel
Marburger Straße 85 | 34127 Kassel
Tel.: +49 561 491830

Langenhagen

Kinderwunschzentrum Langenhagen-Wolfsburg MVZ
Ostpassage 9 | 30853 Langenhagen
Tel.: +49 511 97230-0
www.kinderwunsch-langenhagen.de

Leipzig

MVZ Labor Dr. Reising-Ackermann
und Kollegen GbR
Strümpellstraße 40 | 04289 Leipzig
Tel.: +49 341 6565-100
www.labor-leipzig.de

Ludwigsburg

MVZ Labor Ludwigsburg GbR
Wernerstraße 33 | 71636 Ludwigsburg
Tel.: +49 7141 966-0
www.mvz-labor-lb.de

Magdeburg

MVZ Limbach Magdeburg GmbH
Halberstädter Straße 49 | 39112 Magdeburg
Tel.: +49 391 62541-0
www.gerinnungszentrum-md.de

Mönchengladbach

MVZ Dr. Stein + Kollegen GbR
Tomphecke 45 | 41169 Mönchengladbach
Tel.: +49 2161 8194-0
www.labor-stein.de

München

MVZ Labor Limbach München GmbH
Richard-Strauss-Straße 80-82 | 81679 München
Tel.: +49 89 9992970-0
www.labor-limbach-muenchen.de

Münster

MVZ Labor Münster GbR
Dr. Löer, Prof. Cullen und Kollegen
Hafenweg 9-11 | 48155 Münster
Tel.: +49 251 60916-0
www.labor-muenster.de

Nürnberg

MVZ Labor Limbach Nürnberg GmbH
Lina-Ammon-Straße 28 | 90471 Nürnberg
Tel.: +49 911 817364-0
www.labor-limbach-nuernberg.de

Passau

MVZ Labor Passau GbR
Wörth 15 | 94034 Passau
Tel.: +49 851 9593-0
www.labor-passau.de

Ravensburg

MVZ Labor Ravensburg GbR
Elisabethenstraße 11 | 88212 Ravensburg
Tel.: +49 751 502-0
www.labor-gaertner.de

Rosenheim

Medizinisches Labor Rosenheim MVZ GbR
Pettenkoflerstraße 10 | 83022 Rosenheim
Tel.: +49 8031 8005-0
www.medlabor.de

Schweinfurt

MVZ Labor Schweinfurt GmbH
Gustav-Adolf-Straße 8 | 97422 Schweinfurt
Tel.: +49 9721 533320
www.laboraerzte-schweinfurt.de

Schwerin

Labor MVZ Westmecklenburg GbR
Ellerried 5-7 | 19061 Schwerin
Tel.: +49 385 64424-0
www.labor-schwerin.de

Stralsund

MVZ Stralsund GmbH
Große Parower Straße 47-53
18435 Stralsund
Tel.: +49 3831 668770
www.mdz-vorpommern.de

Suhl

MVZ Gemeinschaftslabor Suhl
Dr. Siegmund & Kollegen GbR
Albert-Schweitzer-Straße 4 | 98527 Suhl
Tel.: +49 3681 39860
www.labor-suhl.de

Ulm

MVZ Humangenetik Ulm GbR
Karlstraße 31-33 | 89073 Ulm
Tel.: +49 731 850773-0
www.humangenetik-ulm.de

Wuppertal

MVZ Limbach Wuppertal
Hauptstraße 76 | 42349 Wuppertal
Tel.: +49 202 450106
www.endokrinologie-wuppertal.de

Limbach Gruppe SE

Im Breitspiel 15 | 69126 Heidelberg
Tel.: +49 6221 1853-0 | Fax: +49 6221 1853-374
info@limbachgruppe.com | www.limbachgruppe.com