

# 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.



spiegel von Statinen und anderen Medikamenten ergeben können. In mehreren Studien wurden bei Anageträgern des C-Allels, dessen Alelfrequenz 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 vermindernden Senkung des LDL-Cholesterins, die aber praktisch vernachlässigbar ist. Der Zusammenhang eines erhöhten Wirkspeiegels 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.

## 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 (Protein-Ebene: p.Val174Ala), haben eine Verringerung der maximalen Transportkapazität des OATP1B1 zur Folge, woraus sich erhöhte Plasma-

## Indikation

- Vor Beginn einer Therapie mit Simvastatin, v. a. bei Hochdosage (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

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

### Hinweise zu Präanalytik und Abrechnung

Probenmaterial	EDTA -Blut				
Probentransport	Standardtransport bei Raumtemperatur				
Methode	PCR, Sequenzanalyse				
	EBM <sup>1</sup>		GOÄ <sup>1</sup>	1-fach	1,15-fach
<b>SLC01B1-Genotypisierung</b>	11322	€ 70,81	3920/3922/3926	€ 198,20	€ 227,90
<b>Budgetbefreiungsziffer</b>	keine				

<sup>1</sup> Gegebenenfalls kommen noch Kosten für das Gutachten (€ 17,49) hinzu. Die Untersuchungen belasten nicht das Laborbudget.

#### Abkürzungen

c.521T>C	Basenaustausch von Thymin gegen Cytosin an der Position 521 der SLC01B1-cDNA	LDL	Low-Density-Lipoprotein
CK	Creatinkinase	p.Val174Ala	Aminosäureaustausch von Valin gegen Alanin an der Position 174 des OATP1B1-Transportproteins
FDA	Food and Drug Administration	SLCO1B1	Solute carrier organic anion transporter family, member 1B1
GenDG	Gendiagnostik-Gesetz	SNPs	Single nucleotide polymorphisms
HMG-CoA	Hydroxymethylglutaryl-Coenzym A		
ICD-10 Code T88.7	Nicht näher bezeichnete unerwünschte Nebenwirkung eines Arzneimittels oder einer Droge		

#### Autor:

PD Dr. med. Dietmar Plonné, Limbach Gruppe SE

#### Literatur:

- 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.
- Stewart A: SLC01B1 Polymorphisms and Statin-Induced Myopathy. PLoS Curr 2013; 5.
- Link E, Parish S, Armitage J et al: SLC01B1 variants and statin-induced myopathy-a genome-wide study. N Engl J Med 2008; 359: 789-799.

Stand: Juli /2016

**Ihr Ansprechpartner:**  
**PD Dr. med. Dipl.-Biol. Matthias Koch**  
**Ärztliche Leitung Molekularbiologie**  
**E-Mail: info@labor-gaertner.de**  
**Telefon: +49 751 502 275**