

Statin-assoziierte Muskelbeschwerden (SAMS)

SLCO1B1-Gen

SAMS sind bei Einnahme von Statinen eine bekannte unerwünschte Wirkung; die Inzidenz ist derzeit mit ca. 10-30% anzugeben. Bei Vorliegen eines bestimmten

Polymorphismus im SLCO1B1-Gen (c.521T>C, p.V174A) ist ein erhöhtes Risiko für SAMS beschrieben. Das Gen kodiert für ein Transport-Protein in der Leber.

Analytik

| Genotyp c.521T>C | Anlageträgerschaft (Zygotie) | Anteil in der Bevölkerung (ca. in %) | Risiko für SMAs | Inzidenz Myopathie in 5 J. bei Simvastatin 80 mg/Tag |
|---------------------|---------------------------------|---|-----------------|---|
| T/T | „Wildtyp“ | 72 | Wie allgemein | 0,6 |
| C/T | Heterozygot | 26 | 4,5fach | 3,0 |
| C/C | Homozygot | 2 | 17fach | 18,0 |

Lit.: Search Collaborative Group, Link E. et al., NEJM 2008

Die Wirkung des Polymorphismus auf die Statin-Plasmakonzentration sinkt in der Reihenfolge Simvastatin, Atarvastatin, Pravastatin, Rosuvastatin, Fluvastatin.

Die Indikation zur Testung gilt nicht generell vor einer Statin-Einnahme.

Testung sinnvoll bei:

- Vorliegen erhöhter Risiken für SAMS: konstitutionell: Alter über 80 J., Vorsicht ab 75 J., Frauen, niedriger BMI/Kachexie, Individuen asiatischer Herkunft (insbes. China, Japan, Korea), Myopathie in der Familie vorbestehende Krankheiten: unklare erhöhte CK-Werte, entzündliche/erbliche neuromuskuläre Krankheiten, entzündliche/erbliche Stoffwechselstörungen / akute Infektionen, Hypothyreose, Diabetes mellitus, Vitamin D-Mangel, eingeschränkte Nierenfunktion, Leberfunktionsstörungen
- Verordnung von anderen Medikamenten mit Myopathierisiko notwendig: z.B. Antimykotika, Makrolide, Proteaseinhibitoren, Gemfibrozil, Verapamil, Diltiazem, Marcumar, Amiodaron, Cyclosporin

- Verdacht auf Statin-Unverträglichkeit: Muskelbeschwerden unter Statinen, vor Verordnung von Alternativen zur Lipidsenkung (z.B. PCSK9-Antikörper, LDL-Apherese)

Ergebnisinterpretation: Je nach Genotyp, individuellen Risikofaktoren und Begleitmedikation ist eine Dosisanpassung oder Präparatstellung empfohlen. Auch Lebensstil-Faktoren wie Extremsport, hohe körperliche Belastung, Alkohol-/ Drogenabusus und bestimmte Lebensmittel (Grapefruit, Preiselbeeren, Johanniskraut täglich) können das Risiko für SAMS beeinflussen.

Maximale Dosen bei u.a. folgenden Präparaten – andere bitte entsprechend der Fachinformation anpassen

| Präparat | Übliche Dosierung* | Anpassung der empfohlenen Dosis, abhängig vom Genotyp in mg/Tag bei C/T oder C/C; * | | |
|--------------|--------------------|---|-----------------|---------------|
| | | T/T | C/T heterozygot | C/C homozygot |
| | mg/Tag | mg/Tag | mg/Tag | mg/Tag |
| Simvastatin | 5-80 | 80 | 40 | 20 |
| Pravastatin | 10-80 | 80 | 40 | 40 |
| Rasuvastatin | 5-40 | 40 | 20 | 20 |
| Atorvastatin | 10-80 | 80 | 40 | 20 |

Lit.: Niemi M. et al., Clin Pharmacol Ther 2010

*weitere Dosisanpassungen sind nach den Fachinformationen angebracht

Sehr selten liegen andere Varianten im Gen *SLCO1B1* oder zusätzliche pharmakogenetische Einflüsse vor, die die Funktion des Gens beeinflussen. Zu diesen zählen vor allem Wechselwirkungen mit anderen Medikamenten. Daher ist nicht in jedem Fall eine spezifische Zuordnung bzw. Vorhersage der SAMS-Risikos möglich. Wenn die Verordnung von Statinen alternativlos ist, kann der Wechsel des Präparats oder eine geringe Anfangsdosis mit sukzessiver Steigerung diskutiert werden. Wenn der genetische Befund unauffällig ist (Genotyp T/T) und es dennoch zu SAMS kommt, ist eine Sequenzierung des *SLCO1B1* zur Abklärung anderer Varianten empfohlen.

Natürlich können hier immer nur Empfehlungen abgeleitet werden, die ggf. nicht für jeden Individualfall passen. Dennoch gilt es - soweit möglich - schwerwiegenden Komplikationen als Folge der Therapie vorzubeugen.

Weitere Literatur u.a. : 1. Ramsey LB, Johnson SG, Caudle KE, et al: The clinical pharmacogenetics implementation consortium guideline for *SLCO1B1* and simvastatin-induced myopathy: 2014 update. Clin Pharmacol Ther 2014; 96: 423-428. 2. Stewart A: *SLCO1B1* Polymorphisms and Statin-Induced Myopathy. PLoS Curr 2013; 5. 3. Link E, Parish S, Armitage J et al: *SLCO1B1* variants and statin-induced myopathy-a genomewide study. N Engl J Med 2008; 359: 789-799

Laborfachinformation

Empfehlungen für eine rationale Diagnostik

Indikation

Bei geplanter Statin-Behandlung und o.g. Indikationen

| | |
|-----------------------|---------------------------------------|
| ICD-Schlüssel | {T88.7V} V.a. Statinunverträglichkeit |
| Untersuchungsmethode | Sequenzierung |
| Untersuchungsmaterial | ca. 2 ml EDTA-Blut |
| Probenversand | Normaler Postweg möglich |
| Anforderung | SLCO1B1-Genotypisierung |
| Untersuchungsdauer | ca. 1-4 Tage |

Allgemeine Hinweise

Eine molekulargenetische Diagnostik wird als wichtiger Bestandteil einer differenzierten hausärztlich-internistischen Therapie durch die behandelnde Ärztin/den Arzt mit Einwilligung des Patienten veranlaßt. Der Befund ist darüber hinaus für die Patienten ohne erkennbare Krankheitsrelevanz. Grundsätzlich gilt lt. Gendiagnostikgesetz (GenDG) ggf. auf Wunsch das Angebot einer genetischen Beratung.

Alle Informationen und Begleitformulare zur Diagnostik finden Sie auch zum Download oder Ausdruck im Internet auf unserer Homepage. Die Labor-Fachinformationen können Sie auch als gedruckte Versionen über unser Sekretariat anfordern.

Bei Rückfragen und Anregungen stehen wir gern zur Verfügung.

Telefon +49-(0)40/30955-656 (Fax.: -235)

email: humangenetik@fennerlabor.de

homepage : <https://www.fennerlabor.de>

Dr. med. Claus Fenner
Dr. med. Thomas Fenner
Dr. med. Caroline Fenner
Dr. med. Daniel Lehnhoff
Dr. med. Ines Fenner
Prof. Dr. med. Holger-Andreas Elsner
Dr. med. Carmen Lensing
Dr. med. Ellen Jessen
Dr. med. Christiane Kling
Dr. med. Silvia Stobbe
Ursula Kahlke
Dr. med. Romy Brauer
Dr. med. Ines Zuther
Dr. med. Jonas Prause
Dr. med. Ameli Mahler
PD Dr. med. Manuel Wolters

Labor Dr. Fenner und Kollegen MVZ GmbH
Bergstraße 14 | 20095 Hamburg | 040 30955-0
fennerlabor@fennerlabor.de | www.fennerlabor.de

Ansprechpartner:innen



Dr. med. Ellen Jessen

FÄ für Humangenetik, Psychosom. Grundversorgung

Tel.: +49(0)40/30955-555

ejessen@fennerlabor.de



Dr. med. Christiane Kling

FÄ für Allgemeinmedizin, FÄ für Humangenetik

Tel.: +49(0)40/30955-565

cklingr@fennerlabor.de



Dr. med. Ines Zuther

FÄ für Allgemeinmedizin, FÄ für Humangenetik

Tel.: +49(0)40/30955-255

izutherr@fennerlabor.de