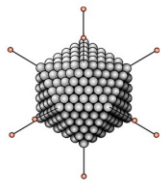




Kurzinformation zur humangenetischen Untersuchung:

Statin-induzierte Myopathie infolge von Mutationen im hepatischen "solute carrier organic anion transporter 1B1" (SLCO1B1)

Die Statine oder β -Hydroxy- β -Methylglutaryl-Coenzym A (HMGCoA)-Reduktase-Inhibitoren werden in der Therapie der Hypercholesterinämie und in der Sekundärprävention der koronaren Herzkrankung eingesetzt. Sie gehören damit zu den weltweit am häufigsten verschriebenen Medikamenten. Sie werden von der großen Mehrzahl der Patienten sehr gut vertragen, können aber auch eine Myopathie verursachen, die von einer milden Myalgie bis hin zu einer fatalen Rhabdomyolyse reichen kann. Die Zahl der Patienten, die über Muskelschmerzen berichten, reicht von 3-5 % in klinischen Studien bis hin zu 10-15 % in Beobachtungsstudien. Dagegen tritt eine Rhabdomyolyse mit einer Erhöhung der Creatinkinase um typischerweise mehr als das Zehnfache des Normalwertes nur bei 1,6 bis 6,5 Fällen pro 100.000 Personen-Jahre (= Beobachtete x Beobachtungszeit) auf. Etwa 10 % dieser Fälle enden fatal. Das Risiko ist bei Verwendung von Lovastatin, Simvastatin oder Atorvastatin höher als bei Pravastatin und Fluvastatin, da diese durch Cytochrom-P450-3A4 oxidiert werden, das durch viele andere Drogen wie Erythromycin und azolhaltige Antimykotika wie z. B. Itraconazol inhibiert wird. Auch eine gleichzeitige Therapie mit Gemfibrozil erhöht das Risiko einer Rhabdomyolyse um das Zehnfache. Darüber hinaus gibt es eine eindeutige Dosis-Nebenwirkungsbeziehung, da mit steigenden Statin-Dosierungen auch das Risiko von Nebenwirkungen deutlich zunimmt. Genetische Untersuchungen von Patienten mit einer Statin-induzierten Myopathie haben gezeigt, dass diese viermal häufiger als asymptomatische Patienten mutierte Allele aufwiesen, die zu einer hereditären Myopathie prädisponieren. Die Statin-Therapie führt offensichtlich zu der Manifestation der bis dahin symptomlosen Erkrankung bei Patienten mit zwei mutierten Allelen bzw. zu einer Pseudo-Homozygotie bei heterozygoten Anlageträgern. Am häufigsten handelt es sich hierbei um die Glykogen-Speicherkrankheiten Typ II (Morbus Pompe) und Typ V (Morbus McArdle) sowie die Carnitin-Acyl-/Palmitoyl 2 (CPT2)-Defizienz. Aber auch ein vorbestehender Myodenylatdesaminase-Mangel kann durch eine Statin-Therapie manifest werden. So wiesen in einer 2006 publizierten Studie 6,5 % der Statin-behandelten Patienten mit Fatigue, Muskelschmerzen und Muskelschwäche einen MAD-Mangel auf, aber nur 1,7 % der asymptomatischen Patienten. Häufigste Ursache einer veränderten Pharmakokinetik sind jedoch Mutationen im SLCO1B1-Gen, dessen 691 Aminosäuren langes, in der basolateralen (sinusoidalen) Membran des Hepatozyten verankertes Proteinprodukt OATP1B1 unter anderem den Transport der Statine in die Leber reguliert. Insbesondere die Metabolisierung von Simvastatin ist davon beeinflusst, während die Auswirkungen auf den Atorvastatin-Stoffwechsel eher moderat zu sein scheinen. Dagegen gibt es nur wenig Evidenz für einen Einfluss des SLCO1B1-Genotyps auf das Myopathie-Risiko bei Einnahme von Pravastatin und Rosuvastatin (Wilke et al. 2012. Clin. Pharmacol. Ther. 92: 112-117). Fluvastatin wird dagegen wegen seiner Lipophilie passiv oder mittels anderer Transportsysteme von den Hepatozyten aufgenommen (Niemi et al. 2006. Clin. Pharmacol. Ther. 80: 356-366). Eine von Exon 5 kodierte Asparagin130 (AAT)→Asparaginsäure (GAT)-/p.Asn130Asp-/N130D-Substitution (auch als c.388A>G, rs2306283 bzw. SLCO1B1*1b-Haplotyp bekannt) und ein von Exon 6 kodierter Valin174 (GTG)→Alanin (GCG)-/p.Val174Ala-/V174A-Austausch (auch als c.521T>C, rs4149056 bzw. SLCO1B1*5-Haplotyp beschrieben) sind mit einem geringeren oder langsameren Ansprechen auf die Statin-Therapie und einem höheren Myopathie-Risiko assoziiert. Die beiden Aminosäure-Substitutionen können isoliert oder aber auch in Kombination auftreten (SLCO1B1*15-Haplotyp). Für die verminderte Transport-Aktivität ist vor allem der von Exon 6 kodierte Valin174 (GTG)→Alanin (GCG)-/p.Val174Ala-/V174A-Austausch verantwortlich. Patienten mit dem SLCO1B1*5- und SLCO1B1*15-Haplotyp zeigen in Abhängigkeit von ihrem Genotyp an Nukleotid-Position 521 (T/C oder C/C) eine verminderte Statin-Aufnahme, die zu einer höheren Plasma-Konzentration des Medikaments führt. Dies wiederum bedingt ein höheres Myopathie-Risiko. Dieses war in zwei Therapie-Studien mit Simvastatin bei heterozygoten Trägern des V174A-Austausches dosisabhängig um das 2,6 (40 mg) bis 4,5fache (80 mg) erhöht. Bei homozygoten Trägern war es bei einer Dosis von 80 mg sogar um das 17fache gesteigert. Das kumulative 5-Jahres-Risiko einer beginnenden oder manifesten Myopathie wurde mit 0,6 %, 3 % und 18 % berechnet, je nachdem, ob der Patient die V174A-Substitution nicht, in heterozygoter Form oder in homozygoter Form trägt (Ghatak et al. 2010. Atherosclerosis 210: 337-343; Wilke et al. 2012. Clin. Pharmacol. Ther. 92: 112-117).



MVZ Labor Prof. Blessing

Medizinisches Versorgungszentrum Singen GmbH

VIRCHOWSTRASSE 10c | 78224 SINGEN | TEL. 07731 995-60 | FAX 07731 982-6831 | WWW.LABOR-BLESSING.DE

LABORATORIUMSMEDIZIN, KLINISCHE CHEMIE, MIKROBIOLOGIE, VIROLOGIE, INFektionSEPIDEMIOLOGIE, IMMUNOLOGIE, MOLEKULARBIOLOGIE, MOLEKULARE GENETIK, HUMANGENETIK UND STOFFWECHSELANALYTIK

- Material:** 0,5 - 2 ml EDTA-Blut, Mundschleimhautabstrich, DNA (normaler Postversand)
- Methode:** Nach Isolierung der genomischen DNA des Patienten werden die Exons 5 und 6 des 15 Exons umfassenden SLCO1B1-Genlokus auf Chromosom 12p12 mit Hilfe der Polymerase-Kettenreaktion amplifiziert und sequenziert.
- Zeitdauer:** ca. ein bis zwei Wochen