

Statin-Intoleranz

Optimierte und personalisierte
Statintherapie dank
SLCO1B1-Genotypisierung

**labor
team**

! Das Wichtigste in Kürze

Die Senkung des Cholesterinspiegels ist ein wichtiger Schritt zur Vorbeugung von Herzerkrankungen. Statine sind eine Gruppe von Medikamenten, die bei diesem Prozess eine wertvolle Rolle spielen können, indem die Produktion von Cholesterin in der Leber reduziert wird. Obwohl Statine in der Regel gut vertragen werden, können sie gelegentlich Nebenwirkungen wie Muskelschmerzen oder Muskelschwäche verursachen.

Die *SLCO1B1*-Genotypisierung ermöglicht eine personalisierte Therapie, was dazu beiträgt, die Dosis individuell anzupassen, unerwünschte Nebenwirkungen zu reduzieren und die Wirksamkeit der Therapie zu optimieren.

Der Test kann in Betracht gezogen werden, wenn Statine zur Senkung des Cholesterinspiegels in Erwägung gezogen werden, eine familiäre Vorbelastung bekannt ist oder falls bereits Statine eingenommen werden und Nebenwirkungen auftreten.

Herz-Kreislauf-Erkrankungen sind eine der häufigsten Gesundheitsbedrohungen unserer Zeit, und die richtige Kontrolle des Cholesterinspiegels spielt eine entscheidende Rolle bei der Vorbeugung. Statine sind weit verbreitete Medikamente zur Cholesterinsenkung, aber nicht jede Person reagiert gleich auf diese Therapie.

Unser Gentest, bei welchem der *SLCO1B1*-Genotyp untersucht wird, ist eine innovative Möglichkeit, die Statintherapie zu individualisieren und die Verträglichkeit zu maximieren. In dieser Broschüre wird erläutert, wie die *SLCO1B1*-Genotypisierung helfen kann, die Sicherheit und Effektivität der Statintherapie zu steigern, Nebenwirkungen zu minimieren und die Behandlung präzise anzupassen.



Muskuläre Beschwerden bei Statintherapie

Statine sind eine Klasse von Arzneimitteln, die in erster Linie als HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoren bekannt sind. Ihr Hauptverwendungszweck liegt in der Regulation des Cholesterinstoffwechsels im Körper. Sie wirken, indem sie das Enzym HMG-CoA-Reduktase hemmen, das an der Synthese von Cholesterin in der Leber beteiligt ist. Dies führt zu einer Verringerung der Cholesterinproduktion und einer erhöhten Aufnahme von LDL-Cholesterin aus dem Blut.

Die Verwendung von Statinen kann Nebenwirkungen verursachen, obwohl die meisten Menschen diese Medikamente gut vertragen. Die häufigste Nebenwirkung von Statinen sind Muskelschmerzen und Muskelschwäche, auch SAMS genannt. SAMS steht für «Statin-Associated Muscle Symptoms» und umfasst Symptome wie Muskelschmerzen, Muskelschwäche, Muskelsteifheit oder Muskelschäden. Über die Häufigkeit von Muskelsymptomen und Statintherapie gibt es unterschiedliche Zahlen, welche zwischen 7 und 29% variieren. [1]

Genetische Ursachen der SAMS

Einige Menschen können aufgrund ihrer genetischen Veranlagung (Polymorphismen im Gen *SLCO1B1*) anfälliger für Statin-induzierte Muskelschmerzen sein. *SLCO1B1* ist ein Gen, das für den hepatischen Transporter OATP1B1 (organic anion transporting polypeptide 1B1) kodiert. Dieser Transporter spielt eine wichtige Rolle bei der Aufnahme von verschiedenen Substanzen, einschliesslich Statinen, in die Leberzellen. Einige genetische Varianten des *SLCO1B1*-Gens können dazu führen, dass Statine langsamer abgebaut werden und höhere Konzentrationen dieser Medikamente im Körper verbleiben. Dies kann das Risiko von Muskelschmerzen und anderen Nebenwirkungen erhöhen. [2]

Die bekannteste genetische Variante ist *SLCO1B1*5* (rs4149056, c.521T>C, Val174Ala). Personen, die diese Variante tragen, können eine verminderte Fähigkeit für



hepatische Aufnahme von Statinen haben, was zu höheren Statin-Konzentrationen im Blut führen kann. Im Vergleich zu Personen ohne die Genvariante (Genotyp TT) weisen heterozygote Träger (TC) ein 4,5-fach erhöhtes Risiko für SAMS auf, während homozygote Träger (CC) ein 17-fach erhöhtes Risiko haben. [3]

Messmethodik

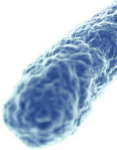
Nach automatisierter Isolation von humaner genomischer DNA wird spezifisch ein Teilbereich des *SLCO1B1*-Gens mittels PCR amplifiziert und dann mit Hilfe von Schmelzkurven-Analytik die Allel-Konstellation ermittelt.

Wann analysieren?

Die Genotypisierung des *SLCO1B1*-Gens kann in bestimmten Situationen sinnvoll sein, um das individuelle Risiko für Statin-induzierte Muskelschmerzen genauer zu bewerten und die Behandlung mit Statinen besser zu individualisieren.

Hier sind einige Situationen, in denen eine Genotypisierung des *SLCO1B1*-Gens erwogen werden könnte:

- Symptome: Wenn eine Person bereits Muskelschmerzen oder Muskelschwäche unter Statintherapie entwickelt hat, kann eine Genotypisierung des *SLCO1B1*-Gens helfen, um festzustellen, ob genetische Faktoren eine Rolle spielen könnten.
- Familiäre Vorbelastung: Wenn in der Familie bereits Fälle von Statin-induzierten Muskelsymptomen bekannt sind, kann eine Genotypisierung des *SLCO1B1*-Gens dazu beitragen, das individuelle Risiko besser einzuschätzen.
- Erhöhtes Risiko: Personen mit bestimmten Risikofaktoren, wie einer höheren Dosis von Statinen, der Einnahme von Medikamenten, die den Abbau von Statinen in der Leber hemmen oder einer Vorgeschichte von Lebererkrankungen, können ein erhöhtes Risiko für Statin-induzierte Muskelschmerzen haben. In solchen Fällen kann die Genotypisierung helfen, das Risiko zu bewerten und die Behandlung anzupassen.



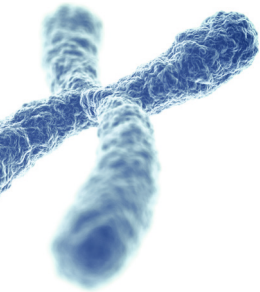
- Zu Beginn einer Statintherapie: Die Genotypisierung kann dazu beitragen, das am besten geeignete Statin und die richtige Dosierung zu ermitteln.

Befundinformationen

Je nach Genotypkonstellation wird der Laborbericht unterschiedlich kommentiert. Im Laborbefund erhalten Sie folgende Informationen zu den drei Konstellationsmöglichkeiten:

- Genotyp TT: Kein Hinweis auf eine genetisch bedingte reduzierte Statin-Elimination und keine Indikation für eine reduzierte Dosis.
- Genotyp TC (Heterozygotie): Eine heterozygote Trägerperson zeigt eine Genvariante von *SLCO1B1*, die mit einer verminderten Transporteraktivität assoziiert ist. Erhöhtes Risiko für muskuläre Nebenwirkungen unter Simvastatin/Atorvastatin/Pravastatin. Vermeidung der Maximaldosis von 80mg empfohlen. Bei mangelndem Therapieansprechen unter tieferen Dosen Wechsel zu anderem Statin empfohlen (siehe Leitlinie).
- Genotyp CC (Homozygotie): Ein homozygoter Träger zeigt eine Genvariante, die mit reduzierter Transporteraktivität assoziiert ist. Stark erhöhtes Risiko für muskuläre Nebenwirkungen unter Simvastatin/Atorvastatin/Pravastatin. Vermeidung von Dosen $\geq 40\text{mg}$ empfohlen. Bei mangelndem Therapieansprechen unter tieferen Dosen Wechsel zu anderem Statin empfohlen (siehe Leitlinie).

Die Auswirkungen des *SLCO1B1*-Polymorphismus auf die Plasmakonzentrationen von Statinen ist nicht bei jedem Wirkstoff gleich stark: Simvastatin zeigt die stärkste Auswirkung, gefolgt von Atorvastatin, Pravastatin, Rosuvastatin und schliesslich Fluvastatin, bei dem die geringste Beeinflussung festgestellt wird. [4,5]



Eine Zusammenstellung der aktuellen klinischen Leitlinien und Arzneimittelinformationen zu Medikamenten, für welche der *SLCO1B1*-Genotyp relevant ist, sowie Hilfen zur Interpretation der Testresultate können unter <https://www.pharmgkb.org/gene/PA134865839> eingesehen werden.

Profilnummer	90640, Laborauftrag inkl. Einverständniserklärung*
Preis	CHF 138.60, Pflichtleistung**
Material	EDTA-Blut, 1 ml
Ausführungsdauer	2 Tage

*Vor einer genetischen Diagnose ist es erforderlich, dass die Patientin oder der Patient eine genetische Beratung erhält und umfassend über das Verfahren informiert wird. Darüber hinaus muss eine schriftliche Einverständniserklärung für genetische Untersuchungen gemäss dem geltenden Gendiagnostikgesetz (GUMG) vorliegen.

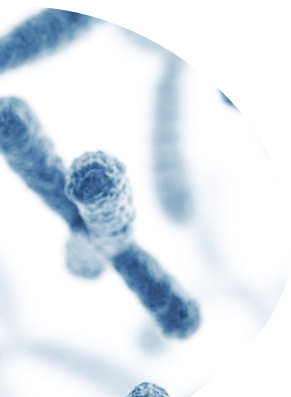
**Für die Kostenübernahme durch die Krankenkasse bestehen gemäss BAG-Analysenliste und SGKPT-Liste folgenden Limitationen: [6,7]

- a) Nur bei Indikation zur Verabreichung eines Medikaments oder bei Auftreten einer medikamentösen Nebenwirkung oder einer verminderten oder ausbleibenden therapeutischen Wirksamkeit bei der Behandlung mit einem Medikament, bei dem ein wissenschaftlich nachgewiesener Zusammenhang besteht zwischen signifikanten medikamentösen Nebenwirkungen (inkl. toxische Wirkungen) oder einer verminderten oder ausbleibenden therapeutischen Wirksamkeit und den untersuchten Genmutationen.
- b) Nur, wenn die gesuchten Genmutationen nicht dazu dienen, eine Diagnose zu stellen, nach einer Veranlagung für eine genetische Krankheit zu suchen oder eine HLA-Gewebetypisierung, ohne Zusammenhang mit der Verabreichung des Medikaments durchzuführen.
- c) Verordnung der Analyse durch alle Ärztinnen und Ärzte unabhängig vom Weiterbildungstitel gemäss der «Liste der Schweizerischen Gesellschaft für Klinische Pharmakologie und Toxikologie (SGKPT) der gängigen pharmakogenetischen Tests, die durch jeden Arzt unabhängig vom Facharzttitel verordnet werden können», Version 3.0 vom 11.07.2019 (www.bag.admin.ch/ref).
- d) Für Medikamente, die nicht auf der Liste der SGKPT stehen, Verordnung der Analyse nur durch Ärztinnen und Ärzte mit eidgenössischem Weiterbildungstitel in klinischer Pharmakologie und Toxikologie gemäss Bundesgesetz vom 23. Juni 2006 über die universitären Medizinalberufe (Medizinalberufegesetz, MedBG; SR 811.11).



Literatur

- (1) Tuteja S, Rader D. SLCO1B1 and statin therapy. Getting the GIST of pharmacogenetic testing. *Circ Genom Precis Med*. 2018;11/9:e002320. <https://doi.org/10.1161/CIRCGEN.118.002320>
- (2) Pasanen M K, Neuvonen M, Neuvonen P J, Niemi M. SLCO1B1 polymorphism markedly affects the pharmacokinetics of simvastatin acid. *Pharmacogenetics and genomics*. 2006;16/12:873–879. <https://doi.org/10.1097/01.fpc.0000230416.82349.90>
- (3) Search Collaborative Group. Link E, Parish S, Armitage J, Bowman L, Heath S, Matsuda F, Gut I, Lathrop M, Collins R. SLCO1B1 variants and statin-induced myopathy- a genomewide study. *The New England Journal of Medicine*. 2008;359:789-799.
- (4) Niemi M, Pasanen M K, Neuvonen P J. Organic anion transporting polypeptide 1B1: a genetically polymorphic transporter of major importance for hepatic drug uptake. *Pharmacological reviews*. 2011;63/1:157–181. <https://doi.org/10.1124/pr.110.002857>
- (5) Niemi M. Transporter pharmacogenetics and statin toxicity. *Clinical pharmacology and therapeutics*. 2010;87/1:130–133. <https://doi.org/10.1038/clpt.2009.197>
- (6) BAG Analysenliste, Ausgabe vom 1. November 2023 (2023, 21.11.). <https://www.bag.admin.ch/bag/de/home/versicherungen/krankenversicherung/krankenversicherung-leistungen-tarife/Analysenliste.html>
- (7) BAG Liste der gängigen pharmakogenetischen Tests, Version 3.0 vom 11.07.2019 (2023, 21.11.): <https://www.bag.admin.ch/bag/de/home/gesetze-und-bewilligungen/gesetzgebung/gesetzgebung-versicherungen/gesetzgebung-krankenversicherung/kvg/referenzdokumente-zur-klv-und-deren-anhaenge.html>





labor team w ag
Blumeneggstrasse 55
9403 Goldach
+41 71 844 45 45
info@team-w.ch
www.laborteam.ch

M14900/1223