

Statin-Myopathie: Molekulargenetischer Nachweis einer Mutation im SLCO1B1-Gen

Das *SLCO1B1*-Gen kodiert für den organischen Anionen-transporter OATP1B1, welcher am Transmembrantransport verschiedener Medikamente, und insbesondere an der hepatischen Aufnahme der Statine beteiligt ist. Eine reduzierte OATP1B1-Aktivität ist infolge der reduzierten hepatischen Aufnahme und dem dadurch reduzierten Abbau und Elimination mit einer erhöhten Plasmakonzentration von Simvastatin und einem erhöhten Risiko für muskuläre Nebenwirkungen (Myopathie, Rhabdomyolyse) assoziiert.

Im *SLCO1B1*-Gen gibt es eine bekannte Punktmutation in Exon 5 (rs4149056, c.521T>C, p.Val174Ala), welche zu einer reduzierten Enzymaktivität führt. Das C Allel dieser Punktmutation ist in drei *SLCO1B1*-Varianten enthalten (*5, *15, *17), wovon die *15 Variante die häufigste ist. In Europäischen Patienten kommt die *15 Variante mit einer Trägerfrequenz von 25-30% vor, wobei 1-3% den mit besonders hohem Myopathie-Risiko assoziierten homozygoten Genotyp tragen.

In Patienten mit reduzierter OATP1B1-Aktivität wird eine tiefere Simvastatin-Dosis oder ein alternatives Statin empfohlen. Gemäss klinischen Leitlinien (siehe Box) ist insbesondere bei Therapien mit geplanten Simvastatin-Dosen von ≥ 40 mg eine tiefere Initialdosis indiziert.

Referenzen

Wilke et al. (2012), Clin Phar Ther 92:112-7.
Kalliokoski et al. (2009), Brit J Pharmacol 158(3):693-705.
Link et al. (2008), N Engl J Med 359(8):789-99.
Talameh et al. (2014) J Pharmacogenomics Pharmacoproteomics 5(2): . doi:10.4172/2153-0645.1000128

Analyse: Molekulargenetische Untersuchung der *SLCO1B1*-Variante c.521T>C mittels *Allelic Discrimination Assay*. Nach Isolierung der genomischen DNA wird mittels real-time Polymerase-Kettenreaktion (RT-PCR) die Region des Gens um die Mutation amplifiziert. Dabei werden mittels *TaqMan*[®]-Sonden gleichzeitig das mutierte und das unmutierte Allel detektiert und so der Genotyp bestimmt.

Indikation: Abschätzung des Myopathie-Risikos bei einer Statin-Therapie (siehe klinischen Leitlinien).

Methode: *TaqMan*[®]-Genotypisierung, aus DNA (aus Vollblut)
Proben: 2 ml EDTA-Blut oder DNA
Versand: am Entnahmetag ungekühlt per A-Post
Frequenz: 1 mal pro Woche

Testresultat:

- Wildtyp: Keine der untersuchten *SLCO1B1*-Genvarianten vorhanden. Kein Hinweis auf eine genetisch bedingte reduzierte Statin-Elimination und keine Indikation für eine reduzierte Dosis.
- Mutiert heterozygot: Der Patient ist heterozygoter Träger einer mit reduzierter Transporteraktivität assoziierten *SLCO1B1*-Genvariante. Erhöhtes Risiko für muskuläre Nebenwirkungen unter Simvastatin, Vermeidung von 80mg Dosis empfohlen. Bei mangelndem Therapieansprechen unter tieferen Dosen Wechsel zu anderem Statin empfohlen.
- Mutiert homozygot: Der Patient ist homozygoter Träger einer mit reduzierter Transporteraktivität assoziierten Genvariante. Stark erhöhtes Risiko für muskuläre Nebenwirkungen unter Simvastatin. Vermeidung von Dosis ≥ 40 mg empfohlen. Bei mangelndem Therapieansprechen unter tieferen Dosen Wechsel zu anderem Statin empfohlen.

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.

Auskunft / Voranmeldung: Tel: 031 632 29 69, Fax: 031 632 48 62