

Statin Select Test



**Gentest zur
Therapieoptimierung**

Statin-assoziierte Muskelbeschwerden

Ein Gentest schafft Klarheit bei der Risikoeinschätzung

Statine senken wirksam Cholesterin und LDL-Cholesterin. Sie vermindern die Inzidenzrate kardiovaskulärer Ereignisse bei:

- ▶ Patienten mit manifesten kardiovaskulären Erkrankungen und
- ▶ bei noch asymptomatischen Personen mit erhöhtem Risiko für Herz-Kreislauf-Erkrankungen.

Die Indikation für eine lipidsenkende Behandlung mit Statinen orientiert sich am LDL-Cholesterin und am Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse.^{1,2}

Risikokategorie	Zielwert für LDL-Cholesterin
Sehr hohes Risiko	
<ul style="list-style-type: none">▶ dokumentierte KHK* oder▶ Diabetes mellitus mit Endorganschäden oder anderen Risikofaktoren (z. B. Rauchen, Hypertonie)▶ eGFR < 30 ml/min/1.73 oder HeartScore ≥ 10 % (www.heartscore.org)	LDL-C < 70 mg/dl LDL-C < 1,8 mmol/l oder ≥ 50 % LDL-C Reduktion (bei Ausgangswerten unbehandelt zwischen 70 mg/dl (1,8 mmol/l) und 130 mg/dl (3,4 mmol/l))
Hohes Risiko	
<ul style="list-style-type: none">▶ prominente einzelne Risikofaktoren (z. B. familiäre Hypercholesterinämie oder ausgeprägte Hypertonie) oder▶ HeartScore ≥ 5 % bis < 10 % oder▶ Diabetes mellitus (Ausnahme: Typ I Diabetes mellitus ohne andere Risikofaktoren)	LDL-C < 100 mg/dl LDL-C < 2,5 mmol/l oder ≥ 50 % LDL-C Reduktion bei Ausgangswerten unbehandelt zwischen 100 mg/dl (2,6 mmol/l) und 200 mg/dl (5,2 mmol/l)
Moderates Risiko	
<ul style="list-style-type: none">▶ HeartScore > 1 % bis ≤ 5 %	LDL-C < 115 mg/dl LDL-C < 3,0 mmol/l
Niedriges Risiko	
<ul style="list-style-type: none">▶ HeartScore ≤ 1 %	LDL-C < 115 mg/dl LDL-C < 3,0 mmol/l

¹ Zielwerte für LDL-C nach den Europäischen Leitlinien zur Prävention Kardiovaskulärer Erkrankungen¹ und zur Behandlung von Dyslipidämien²

Statin-assoziierte Muskelsymptome

Die klinisch bedeutsamsten Nebenwirkungen der Statine sind Muskelsymptome.²⁻⁶

Sie können die Lebensqualität der Patienten beeinträchtigen und führen oft dazu, dass die Statindosis vermindert oder die Behandlung ganz abgesetzt wird. Dadurch wird der Zielwert für LDL-Cholesterin verfehlt und das Potenzial der Behandlung nicht ausgeschöpft.

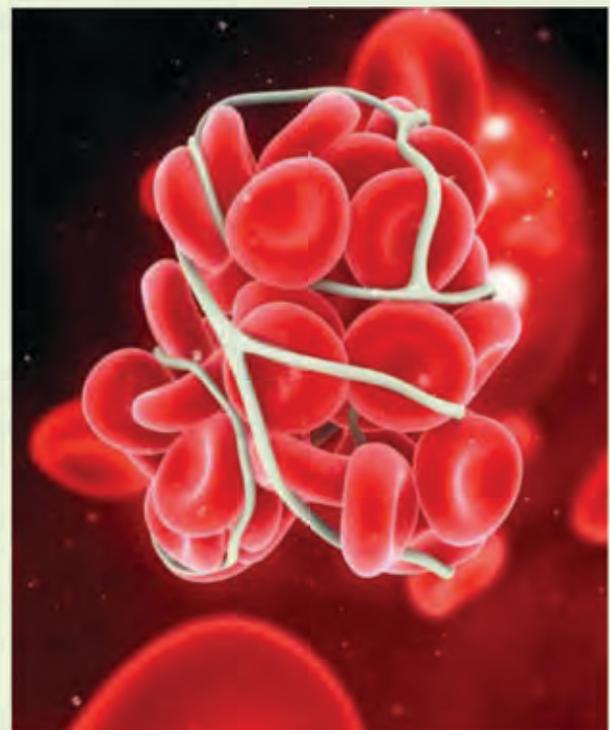
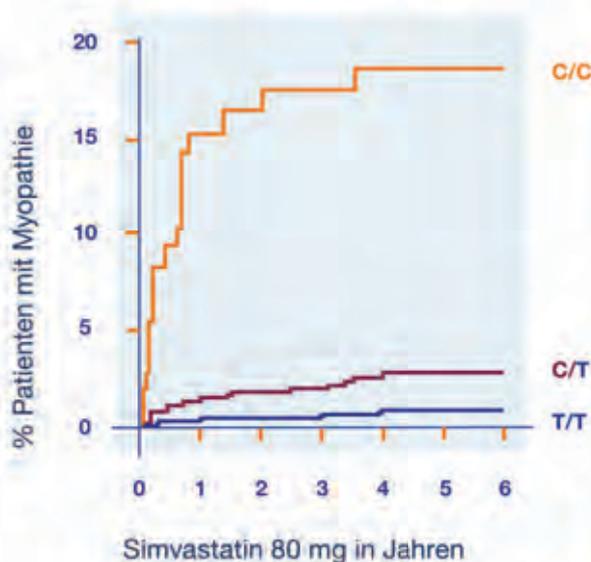
In sehr seltenen Fällen können sich aus Muskelbeschwerden lebensbedrohliche Rhabdomyolysen entwickeln.

Die Häufigkeit von Statin-assoziierten Muskelsymptomen (SAMS) ist schwer zu ermitteln. Aus der ärztlichen Praxis werden Inzidenzraten zwischen 10 bis 30 Prozent der Behandelten berichtet.²⁻⁶

Tabelle 1: SLCO1B1 - Polymorphismus und Statin-induzierte Muskelbeschwerden (5,2 mmol/l)

Genotyp	Population in %	Myopathie-Inzidenz in 5 Jahren (Simvastatin 80 mg/Tag)
T/T	72 %	0,6 %
C/T	26 %	3,0 %
C/C	2 %	18,0 %

Abbildung 1: Kumuliertes Risiko für Statin-assoziierte Muskelbeschwerden (SAMS) in Abhängigkeit vom SLCO1B1-Genotyp



Der Statin Select-Test



Bei der Abschätzung des Risikos für SAMS kann ein einfacher Gentest hilfreich sein. Die Plasmakonzentration der Statine ist für das Auftreten von SAMS von kritischer Bedeutung.

Genomweite Analysen haben eine enge Assoziation zwischen Polymorphismen im Gen für SLCO1B1 (solute carrier organic anion-transporter 1B1) und der Häufigkeit von SAMS unter Simvastatin-Behandlung festgestellt.⁷ SLCO1B1 ist ein hepatischer Transporter, der unter anderem für die Aufnahme von Statinen in Leberzellen verantwortlich ist. Ein Polymorphismus des SLCO1B1 (c.521T > C, p.V174A) geht mit verminderter Aufnahme von Statinen in die Leber und erhöhten Statinkonzentrationen im Blut einher.⁸

Gegenüber Personen ohne die Genvariante (Genotyp TT) haben heterozygote Träger (TC) ein 4,5-fach, homozygote (CC) ein 17-fach erhöhtes Risiko für SAMS.⁷

Die Wirkung des SLCO1B1 Polymorphismus auf die Plasmakonzentrationen von Statinen sinkt in der folgenden Reihenfolge ab:

Simvastatin > Atorvastatin > Pravastatin > Rosuvastatin > Fluvastatin.^{9,10} Andere genetische Varianten mit möglichen Auswirkungen auf die Statin-Konzentration sind bekannt, aber von geringerer praktischer Bedeutung.

Indikationen für den Statin Select-Test

Ein generelles Screening auf die SLCO1B1 Genvariante wird nicht empfohlen. Nützlich ist der Test aber in folgenden Situationen:⁴⁻⁶

- ▶ Klinisch erhöhtes Risiko für SAMS (siehe Übersicht Tabelle 2 nächste Seite)
- ▶ Statintherapie bei gleichzeitiger dauerhafter Behandlung mit Medikamenten, die das Myopathierisiko erhöhen (siehe Übersicht Tabelle 2 nächste Seite)
- ▶ Dokumentation einer Statin-Unverträglichkeit vor Beginn einer Behandlung mit Antikörpern gegen PCSK9 (Proproteinkonvertase Subtilisin/Kexin -9) oder einer LDL-Apherese

Genetische Untersuchungen belasten nicht Ihr Budget. Der Statin Select-Test ist bei entsprechender Indikation eine Kassenleistung.

Faktoren, die SAMS (Statin-assoziierte Muskelsymptome) begünstigen (Tabelle 2)^{11, 12}

Anthropometrisch

- ▶ Alter > 80 Jahre
(Vorsicht, wenn Alter > 75 Jahre)
- ▶ Frauen
- ▶ niedriger Body-Mass-Index (BMI),
Gebrechlichkeit, Kachexie
- ▶ Asiaten

Begleiterkrankungen

- ▶ akute Infektionen
- ▶ Schilddrüsenunterfunktion
(behandelt oder unbehandelt)
- ▶ eingeschränkte Nierenfunktion
(CKD Stadien 3, 4 und 5)
- ▶ Leberfunktionsstörung, Cholestase
- ▶ Empfänger von Spenderorganen
- ▶ schweres Trauma
- ▶ HIV-Infektion
- ▶ Diabetes mellitus
- ▶ Vitamin D - Mangel

Chirurgie

- ▶ schwere Operationen

Vorbestehende Erkrankungen

- ▶ vorbestehende Erhöhung der CK-Aktivität
- ▶ Muskel-, Gelenk- oder Sehnenschmerzen in
der Vorgeschichte
- ▶ entzündliche oder erbliche Stoffwechsel-,
neuromuskuläre oder Muskelerkrankungen
- ▶ Muskelbeschwerden unter früheren, ande-
ren lipidsenkenden Therapien
- ▶ positive Familienanamnese für Myopathie

Medikamente

- ▶ Antimykotika (Itraconazol, Posaconazol,
Miconazol)¹
- ▶ Makrolide (Erythromycin, Telithromycin,
Clarithromycin)¹
- ▶ Proteaseinhibitoren (Amprenavir, Atazana-
vir, Fosamprenavir, Indinavir, Lopinavir,
Nelfinavir, Ritonavir, Tipranavir)¹
- ▶ Gemfibrozil¹
- ▶ Verapamil, Diltiazem¹
- ▶ Warfarin¹
- ▶ Amiodaron¹
- ▶ Cyclosporin

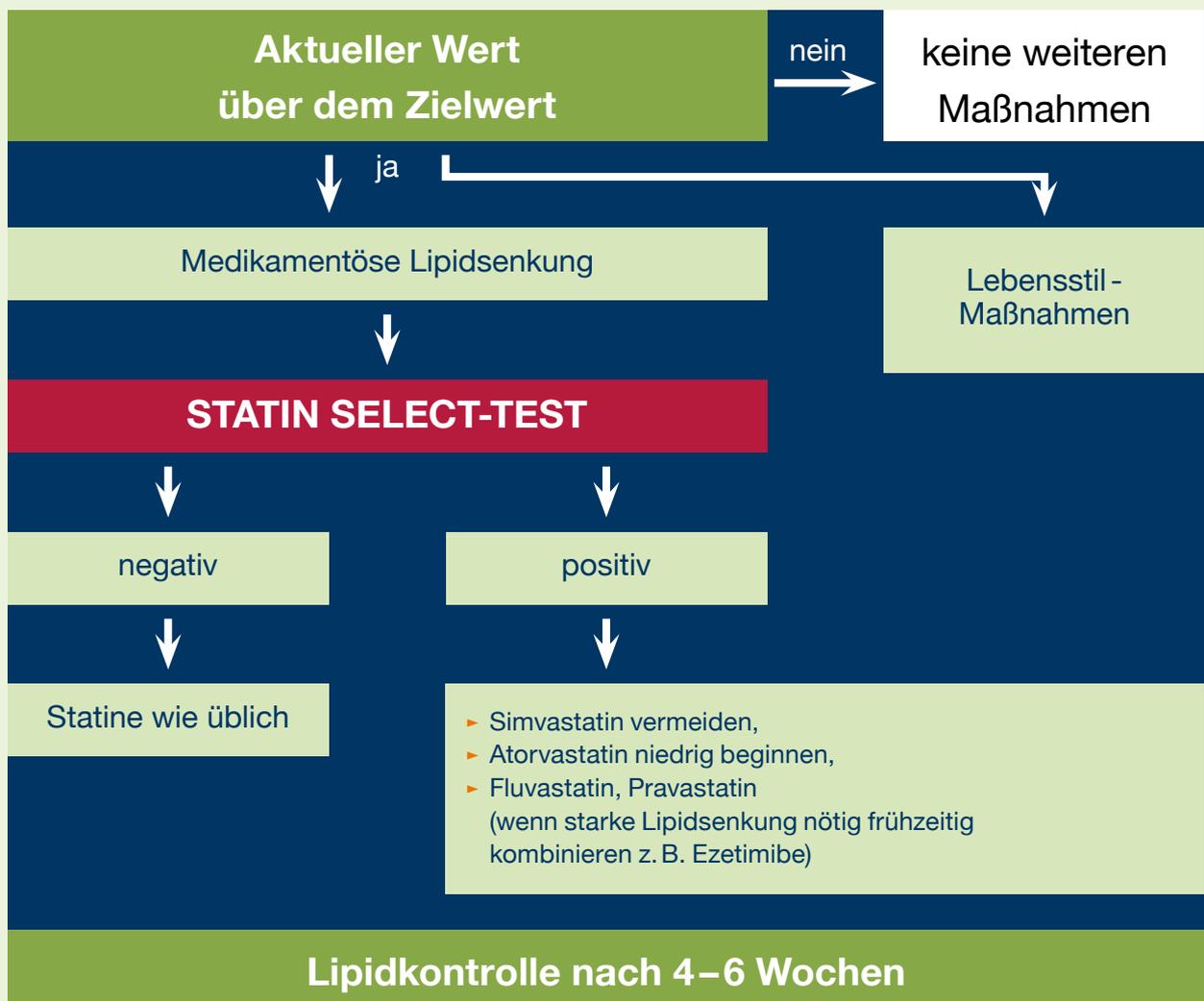
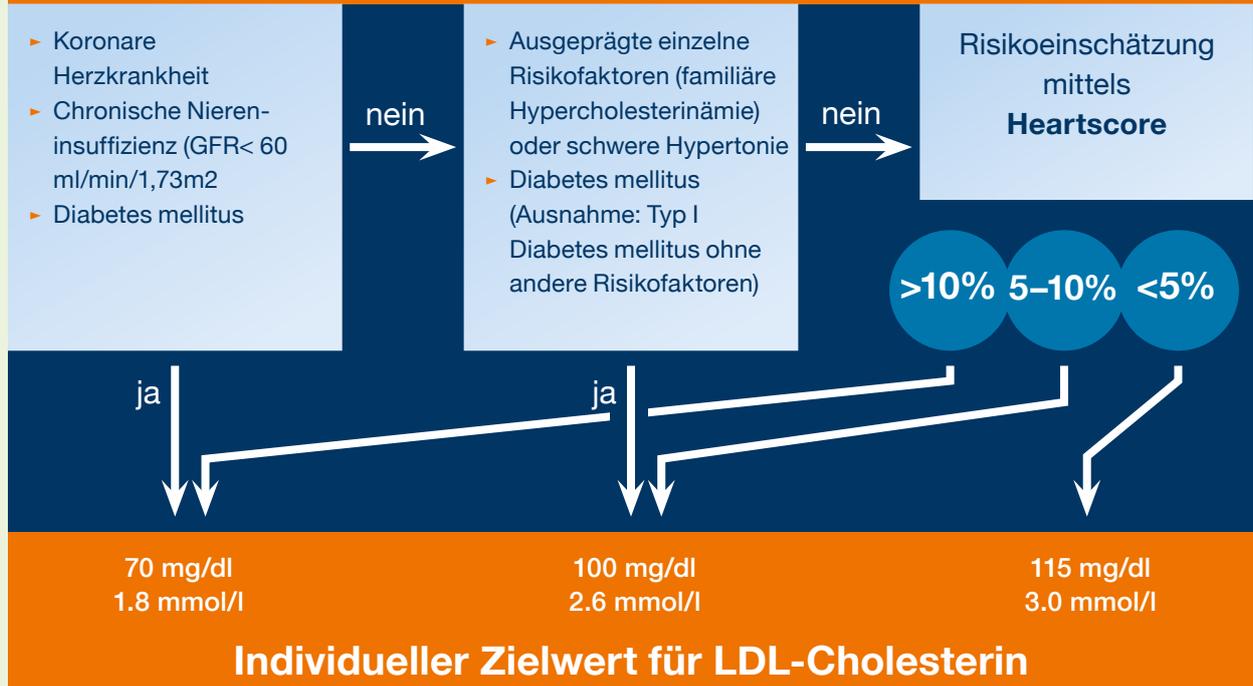
Andere Faktoren

- ▶ hohe körperliche Aktivität
- ▶ Alkoholmissbrauch
- ▶ Ernährung (große Mengen Grapefruitsaft
oder Preiselbeeren)
- ▶ Drogen (Kokain, Amphetamine, Heroin)

¹ Einnahme potenter Inhibitoren von CYP3A4 ist eine Kontraindikation für Simvastatin



Bestimmung Gesamtcholesterin, LDL-C, HDL-C, Triglyceride



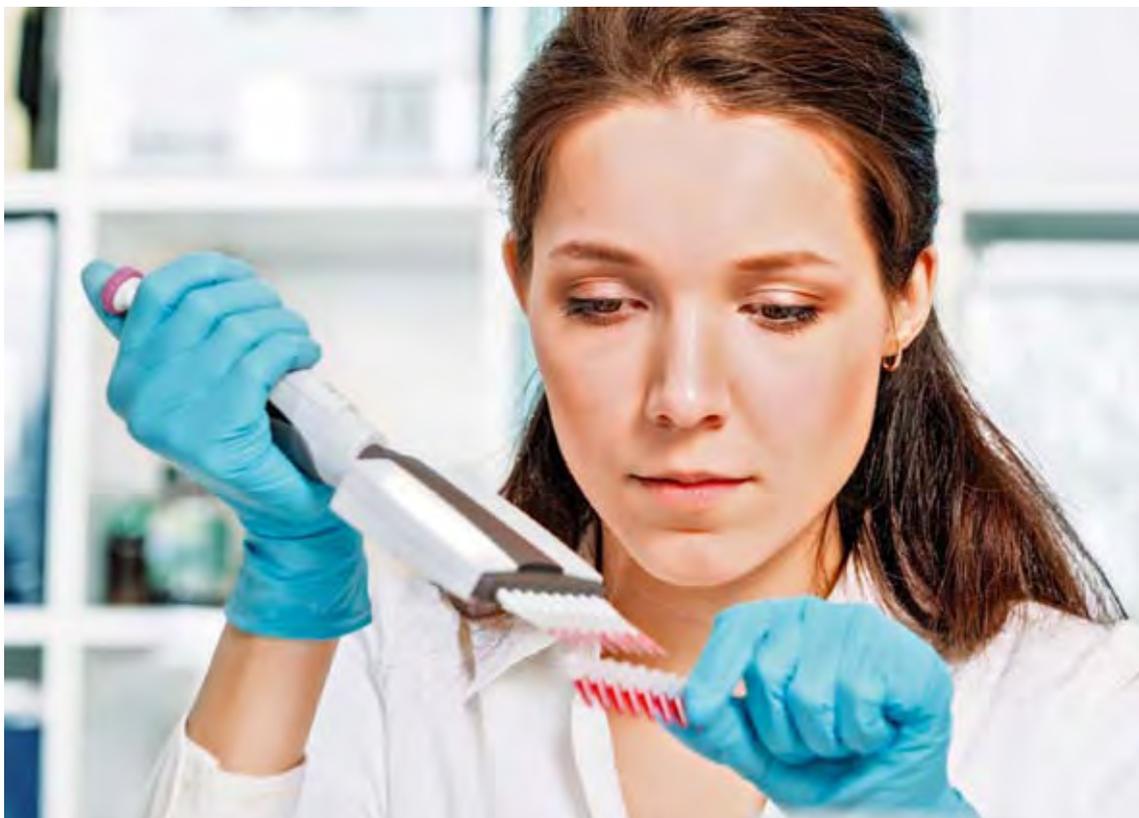
Therapeutische Empfehlung

Liegt der SLCO1B1-Gendefekt in mischerbiger (TC) oder reinerbiger Form (CC) vor, sollte Simvastatin (speziell in Dosierungen > 20 mg) vermieden und ein anderes Statin gewählt werden.

Weitere Dosisanpassungen sind vorgeschlagen worden. Eine Kombinationstherapie, zum Beispiel mit Ezetimibe, sollte frühzeitig erwogen werden.

Tabelle 3: Maximale Dosen von Statinen in Abhängigkeit vom SLCO1B1 Genotyp.⁹

Statin	Übliche Dosierungen (mg/Tag)	SLCO1B1 (521T>C-Genotyp)		
		TT (mg/Tag)	TC (mg/Tag)	CC (mg/Tag)
Fluvastatin	20 – 80	80	80	80
Atorvastatin	10 – 80	80	40	20
Rosuvastatin	5 – 40	40	20	20
Pravastatin	10 – 80	80	40	40
Simvastatin	5 – 80	80	40	20



Referenzen

1. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, Albus C, Brotons C, Catapano AL, Cooney MT, Corrà U, Cosyns B, Deaton C, Graham I, Hall MS, Hobbs FD, Løchen ML, Löllgen H, Marques-Vidal P, Perk J, Prescott E, Redon J, Richter DJ, Sattar N, Smulders Y, Tiberi M, van der Worp HB, van Dis I, Verschuren WM. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts): Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). Eur J Prev Cardiol. 2016; 23:NP1-NP96.
2. Catapano AL, Graham I, De Backer G, Wiklund O, Chapman MJ, Drexel H, Hoes AW, Jennings CS, Landmesser U, Pedersen TR, Reiner Z, Riccardi G, Taskinen M-R, Tokgozoglul L, Verschuren WMM, Vlachopoulos C, Wood DA, Zamorano JL. 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias. European Heart Journal. doi:10.1093/eurheartj/ehw272
3. Stroes ES, Thompson PD, Corsini A, Vladutiu GD, Raal FJ, Ray KK, Roden M, Stein E, Tokgozoglul L, Nordestgaard BG, Bruckert E, De Backer G, Krauss RM, Laufs U, SantosRD, Hegele RA, Hovingh GK, Leiter LA, Mach F, März W, Newman CB, Wiklund O, Jacobson TA, Catapano AL, Chapman MJ, Ginsberg HN. European Atherosclerosis Society Consensus Panel. Statin-associated muscle symptoms: Impact on statin therapy - European Atherosclerosis Society consensus panel statement on assessment, aetiology and management. European Heart Journal. 2015;36:1012-1022
4. Laufs U, Scharnagl H, Halle M, Windler E, Endres M, März W. Treatment options for statin-associated muscle symptoms. Deutsches Ärzteblatt International. 2015;112:748-755
5. Laufs U, Scharnagl H, März W. Statin intolerance. Current Opinion in Lipidology. 2015;26:492-501
6. März W, Scharnagl H, Laufs U. Statin-assoziierte Muskelbeschwerden: Mythos oder Wirklichkeit? herzmedizin. 2016;1:13-19
7. 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 genome-wide study. The New England Journal of Medicine. 2008;359:789-799
8. Pasanen MK, Neuvonen M, Neuvonen PJ, Niemi M. Slco1b1 polymorphism markedly affects the pharmacokinetics of simvastatin acid. Pharmacogenetics Genomics. 2006;16:873-879
9. Niemi M. Transporter pharmacogenetics and statin toxicity. Clin Pharmacol Ther. 2010;87:130-133
10. Niemi M, Pasanen MK, Neuvonen PJ. Organic anion transporting polypeptide 1b1: A genetically polymorphic transporter of major importance for hepatic drug uptake. Pharmacol Rev. 2011;63:157-181
11. Mancini GB, Baker S, Bergeron J, Fitchett D, Frohlich J, Genest J, Gupta M, Hegele RA, Ng D, Pope J. Diagnosis, prevention, and management of statin adverse effects and intolerance: Proceedings of a Canadian working group consensus conference. Can J Cardiol. 2011;27:635-662
12. Mancini GB, Tashakkor AY, Baker S, Bergeron J, Fitchett D, Frohlich J, Genest J, Gupta M, Hegele RA, Ng DS, Pearson GJ, Pope J. Diagnosis, prevention, and management of statin adverse effects and intolerance: Canadian working group consensus update. Can J Cardiol. 2013;29:1553-1568

Ihre Ansprechpartner

► **Universitätsprofessor**

Dr. med. Winfried März

Klinisches Institut für Medizinische und Chemische Labordiagnostik an der Medizinischen Universität Graz, Österreich
Medizinische Klinik V, Medizinische Fakultät Mannheim, Universität Heidelberg
Direktor der SYNLAB Akademie mit Sitz in Mannheim der SYNLAB Holding Deutschland GmbH, Augsburg

► **Dr. med. Martin Roskos**

Facharzt für Laboratoriumsmedizin in Jena

SYNLAB Holding Deutschland GmbH

Gubener Straße 39
86156 Augsburg
Telefon +49 821 52157-0
Fax +49 821 52157-125

www.synlab.de
info@synlab.com

