

Verordnung von Statinen bei Hypercholesterinämien und Hyperlipidämien – nicht immer ohne Nebenwirkungen

Atherosklerose und erhöhte Cholesterinwerte

Herz-Kreislauf-Erkrankungen gehören weltweit zu den häufigsten Krankheits- und Todesursachen. Zugrunde liegt in der Mehrzahl der Fälle eine Atherosklerose, die umgangssprachlich als Arterienverkalkung bezeichnet wird. Tatsächlich ist es eine Systemerkrankung der Arterien, meist aufgrund von Ablagerungen von Blutfetten, Thromben und Bindegewebe mit zunehmend verhärtenden Zellwänden und sich verengenden Blutgefäßen.

Die individuellen Risikofaktoren sind erhöhte Fettwerte, insbesondere Cholesterin, Rauchen und ein Diabetes mellitus. Während eine Veränderung der Ernährungs- und Lebensgewohnheiten die erste Stufe zur erfolgreichen Prävention von Herz-Kreislauf-Erkrankungen darstellt, muss oftmals auch zusätzlich medikamentös gegen erhöhtes LDL-Cholesterin vorgegangen werden. Die Medikamente der Wahl sind dabei HMG-CoA-Reduktasehemmer (Statine), wie Atorvastatin, Rosuvastatin, Simvastatin, Pravastatin, Fluvastatin oder Lovastatin, die in den Leberzellen (Hepatozyten) wirken. Dabei wird der gezielte Abbau von Cholesterin im Serum durch eine gesteigerte Ankopplung an die vermehrten Bindungsstellen (LDL-Rezeptoren) auf der Zelloberfläche und anschließendem Abbau im Zellinneren gefördert.

Durch eine Standardtherapie mit Statinen kann das LDL-Cholesterin im Serum um bis zu 40 % gesenkt werden, was zu einer Verlangsamung und Stabilisierung der Atherosklerose führt. Eine Verdopplung der Standarddosis führt nur zu einer weiteren Wirkungssteigerung um 6 %. Mit steigenden Dosen steigt das Nebenwirkungsrisiko (Transaminasen, CK-Erhöhung). Die Einnahme von Statinen ist meist gut verträglich, jedoch zeigen einige Patienten, insbesondere bei therapeutisch erhöhter Dosis, Nebenwirkungen wie Muskelschmerzen oder Muskelschwäche mit erhöhter Kreatinkinase (Myopathie). In besonderen Fällen kann dies zu schwersten Schädigungen der Muskelzellen bis hin zum Nierenversagen mit letalem Ausgang führen. Weiterhin kann bei einer Langzeittherapie mit Statinen eine Trübung der Augenlinse (Katarakt) auftreten.

Risikovariante im SLCO1B1-Gen bedingt schädliche Nebenwirkungen

Ursächlich für die Nebenwirkungen werden erhöhte Mengen an Statinen im Plasma verantwortlich gemacht, was unter anderem wiederum an der individuell variablen Transportleistung der Leber für diese Medikamente liegt. So ist bekannt, dass SLCO1B1, ein Transporter für Medikamente in der Leber, unter anderem für die Aufnahme der Statine zuständig ist. SLCO1B1 zeigt jedoch in der Bevölkerung eine Risikovariante in der Gensequenz (Risiko-Polymorphismus), bei der auf Position 174 die Aminosäure Valin durch Alanin ausgetauscht ist. Durch diesen Austausch ist die Transportfunktion von SLCO1B1 erniedrigt, was die Konzentration der Statine im Blut über den therapeutisch empfohlenen Wert ansteigen lässt und mögliche Nebenwirkungen fördert. So ist das Risiko für eine Myopathie bei Patienten mit dem Austausch auf nur einem Chromosom (heterozygot) laut Literatur 4,5-fach, bei Patienten mit einem Austausch auf beiden Chromosomen (homozygot) 16,9-fach erhöht.

Test auf das Risikoallel

In einem PCR-Test kann festgestellt werden, ob der Patient Träger dieser Austauschvariante (rs4149056) ist. Ratsam ist dies insbesondere,

- wenn die Verabreichung einer erhöhten Dosis an Statinen geplant ist – beispielsweise nach akutem Koronarsyndrom oder bei Koronarkranken mit gleichzeitig bestehendem Diabetes mellitus.
- wenn eine Statintherapie bei gleichzeitig dauerhafter Behandlung mit Medikamenten erfolgt, die das Myopathierisiko erhöhen, wie zum Beispiel Immunsuppressiva, Antimykotika oder Johanniskraut.
- wenn unter bereits laufender Statintherapie Muskelbeschwerden auftreten, eine Muskelkrankheit bereits längere Zeit besteht oder eine hohe Muskelbeanspruchung stattfindet.

Liegt bei dem Patienten eine Austauschvariante in einfacher (heterozygoter) oder doppelter (homozygoter) Dosis vor, so sollte man die Maximaldosis an Statinen unterschreiten oder



eine sogenannte Kombinationstherapie, zum Beispiel mit Austauscherharzen, anwenden. Eine regelmäßige Kontrolle der Leberwerte für Transaminasen und der muskelspezifischen Kreatinkinase sollte unbedingt erfolgen.

Wir folgen den 2012 veröffentlichten Empfehlungen zur Diagnostik und Therapie von Fettstoffwechselstörungen der Deutschen Gesellschaft zur Bekämpfung von Fettstoffwechselstörungen und ihren Folgeerkrankungen DGFF (Lipid-Liga) e. V. und bieten diesen molekularen SLCO1B1-Test im Rahmen unseres Laborschwerpunkts „Pharmakogenetik der Medikamentenwechselwirkungen“ an. Für die Analyse benötigen wir 2,5 ml EDTA-Blut.

Für Rückfragen stehen wir Ihnen gerne zur Verfügung.

Prof. Dr. rer. nat. Joachim Arnemann
Fachhumangenetiker (GfH)
Tel.: 0221 940 505 360

Lars-Erik Wehner
Facharzt für Humangenetik
Tel.: 0221 940 505 845

Dr. med. Simone Sauter
Fachärztin für Humangenetik
Tel.: 0221 940 505 843

Literatur

- S P R Romaine, K M Bailey, A S Hall and A J Balmforth (2010) The influence of SLCO1B1 (OATP1B1) gene polymorphisms on response to statin therapy. The Pharmacogenomics Journal 10, 1-11
- Empfehlungen zur Diagnostik und Therapie von Fettstoffwechselstörungen in der Ärztlichen Praxis (Stand Januar 2012; publiziert im Mitteilungsblatt der DGFF "Der Lipidreport", Ausgabe 2/1995, Seiten 5 – 12)
- Carr et al. (2013) SLCO1B1 Genetic Variant Associated With Statin-Induced Myopathy: A Proof-of-Concept Study Using the Clinical Practice Research Datalink. Clin Pharmacol Ther. 94(6):695-701