Universitätsklinikum Gießen und Marburg GmbH
Institut für Humangenetik, Schlangenzahl 14, 35392 Gießen

Standort Gießen

Institut für Humangenetik
komm. Leitung F&L: Prof. Dr. Dagmar Nolte
Schlangenzahl 14
35392 Gießen
Telefon: +49 641/99-41601
Telefax: +49 641/99-41609

Email: Dagmar.Nolte@humangenetik.med.uni-giessen.de
http://www.ukgm.de/ugm_2/deu/ugi_hum/index.html

v3_07/2026

Muskeltoxizität bei einer Statin-Therapie

Vor Beginn einer Statin-Therapie wird eine Testung auf das Vorliegen des *SLCO1B1* C-Allels von der FDA und der EMA [1] seit April 2014 empfohlen.

Die Testung ist ebenfalls sinnvoll bei Patienten, die unter Statin-Therapie Muskelbeschwerden entwickeln oder bei denen eine CK-Erhöhung festgestellt wird. Weiterhin sollten Patienten getestet werden, die neben Statinen zusätzliche Medikamente erhalten, die über den Organo-Anionen- Transporter OATP1B1 aufgenommen werden und/oder ein erhöhtes Myopathie-Risiko aufweisen.

Methode:

Aus EDTA-Blut des Patienten wird genomische DNA gewonnen. An dieser wird das Exon 6 des *SLCO1B1*-Gens amplifiziert und sequenziert. Es wird auf das Vorliegen der bekannten Sequenzvariante c.521T>C [SLCO1B1*5; NM_006446.5:c.521T>C; NP_006437.3:p.Val174Ala; rs4149056] getestet.

Material:

2-5 ml EDTA-Blut, das Blut kann ungekühlt versendet werden. Der Versandumschlag sollte gepolstert sein, damit die Blutröhrchen nicht aus dem Umschlag gedrückt werden können. Ein ausgefüllter Anforderungsschein gemäß Gendiagnostikgesetz ist für die Untersuchung erforderlich. Die Abrechnung erfolgt über einen Labor-Überweisungsschein (Formular 10) und belastet bei Angabe der Ausnahmeziffer 32010 nicht das Laborbudget.

Untersuchungsdauer: ca. 1-2 Wochen
Ansprechpartner: Prof. Dr. Dagmar Nolte, Tel.: 0641-9941606

Wissenschaftlicher Hintergrund:

Statine beeinflussen das Schlüsselenzym der Cholesterin-Biosynthese, die 3-Hydroxy-3-methylglutaryl-CoenzymA-Reduktase (HMG-CoA-Reduktase). Die Verträglichkeit der Statine wird einerseits über die verordnete Dosis des Präparates, andererseits durch eine Sequenz-Variante im *SLCO1B1*-Gen, das für den Organo-Anionen-Transporter OATP1B1 kodiert, beeinflusst.

OATP1B1 findet sich in der Membran von Hepatozyten und ist für den Transport verschiedener natürlicher und synthetischer Substrate aus dem Blut in die Leber verantwortlich.

Bei den meisten Menschen liegt im *SLCO1B1*-Gen an Position 521 ein Thymin-Rest (T) in der DNA in homozygoter Form vor, d.h. sowohl das von Vater und Mutter stammende SLCO1B1-Gen weist an dieser Stelle jeweils ein T auf [SLCO1B1*1/*1]. Eine T zu C Transition an Position 521 führt zum Einbau einer anderen Aminosäure (AS) in OATP1B1 [SLCO1B1*5]. An Stelle von Valin wird an AS-Position 174 Alanin eingebaut. Dieser AS-Austausch führt zu einer verlangsamten Transportrate von OATP1B1, so dass höhere Plasmaspiegel von Statinen und Medikamenten, die über diesen Transporter aufgenommen werden, vorliegen [2, 3].

Personen mit dem T/T Wildtyp-Genotyp haben kein erhöhtes Risiko für eine Muskeltoxizität (Myalgie, Myopathie oder Rhabdomyolyse) bei einer Statin-Therapie. C/T Heterozygote [SLCO1B1*1/*5] kommen in der europäischen Bevölkerung zu ca. 28% vor und haben ein 5-fach erhöhtes Risiko [3, 4] für das Auftreten einer Myopathie und/oder Rhabdomyolyse. Der Anteil an C/C Homozygoten [SLCO1B1*5/*5] liegt bei ca. 0,9-1,7% in der europäischen Bevölkerung, diese Personen haben ein 17-fach erhöhtes Risiko [4] für Nebenwirkungen wie Myopathie und/oder Rhabdomyolyse.

Besondere Vorsicht ist bei Personen geboten, die neben einer Statintherapie weitere Medikamente erhalten, die über den OATP1B1-Transporter aufgenommen werden.

Hierzu gehören unter anderem:
Repaglinid (Antidiabetikum), Fexofenadin (Antihistaminikum), Methotrexat (Folsäure-Antagonist), Olmesartan/ Valsartan (AT1-Antagonisten/ Hypertonie), Rifampicin/ Erythromycin/ Roxithromycin (Antibiotika), Lopinavir (Proteinase-Inhibitor bei HIV-Infektionen)

Für Rosuvastatin, Atorvastatin und Pravastatin liegen verschiedene Studien und/ oder uneinheitliche Ergebnisse zu muskeltoxischen Nebenwirkungen unter Berücksichtigung des *SLCO1B1* C-Allels vor [3, 5, 6, 7]. In diesen Studien waren die verabreichten Statin-Dosen niedriger als in den Simvastatin-Studien (20 mg Rosuvastatin bzw. 40 mg Pravastatin versus 80 mg Simvastatin). Bei nahezu allen untersuchten Statinen treten bei *SLCO1B1* C-Allel Trägern erhöhte Plasmaspiegel auf. Nach jetzigem Wissensstand scheint bei Trägern des *SLCO1B1* C-Allels nur ein geringes Risiko für muskeltoxische Nebenwirkungen unter Rosuvastatin-Therapie zu bestehen, wenn diese 20 mg nicht überschreitet und keine weiteren über OATP1B1 transportierten Medikamente eingenommen werden. Bei Atorvastatin sind 10-20 mg und bei Pravastatin 40 mg mit einem geringen Risiko assoziiert [7].

Literatur:

(1) EMA: http://db.cbg-meb.nl/veegactie/csp/Simvastatin_april2014.pdf
(2) Neuvonen PJ, Kantola T, Kivisto KT (1998) Simvastatin but not pravastatin is very susceptible to interaction with the CYP1A4 inhibitor itraconazole. Clin Pharmacol Ther 63:332-341
(3) Ramsey LB, Johnson SG, Caudle KE, et al. (2014) The clinical pharmacogenetics implementation consortium guideline for SLCO1B1 and simvastatin-induced myopathy: 2014 update. Clin Pharmacol Ther. 96:423-428
(4) SEARCH Collaborative Group, Link E, Parish S, Armitage J, et al. (2008) SLCO1B1 variants and statin-induced myopathy - a genomewide study. New Engl J Med 359:789-799
(5) Danik JS, Chasman DI, MacFadyen JG, et al. (2013) Lack of association between SLCO1B1 polymorphisms and clinical myalgia following rosuvastatin therapy. Am Heart J. 165:1008-1014.
(6) Voora D, Shah SH, Spasojevic I, et al. (2009) The SLCO1B1*5 genetic variant is associated with statin-induced side effects. J Am Coll Cardiol 54:1609-1616.
(7) Cooper-DeHoff et al. (2022) The Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium Guideline for SLCO1B1, ABCG2, and CYP2C9 genotypes and Statin- Associated Musculoskeletal Symptoms. Clinical pharmacology and therapeutics 111:1007-1021