

In Zusammenarbeit mit der Deutschen Gesellschaft zur Bekämpfung von Fettstoffwechselstörungen und ihren Folgeerkrankungen DGFF (Lipid-Liga) e.V.
Vorsitzender: Prof. Dr. med. Hans-Ulrich Klör, Gießen

Statinmyopathie

Wann ist ein Gentest sinnvoll?

Steffi Szymczak, Brigitte Öhm, Christian Dorbath, Peter Grützmacher

Anamnese/Beschwerden

2013 stellte sich erstmals ein 41-jähriger Patient, 179 cm, 76 kg (BMI 25), in unserer Lipidambulanz mit einer Hypercholesterinämie (HC) vor, die bereits im Jugendalter bekannt war.

Die hausärztliche Routineuntersuchung ergab einen maximalen Cholesterinwert von 460 mg/dl, Triglyzeride von 290 mg/dl bei unauffälligem Lp(a).

Bisher keine Medikation, keine diätetischen Maßnahmen. Zusätzliche athetogene Risikofaktoren sind nicht vorhanden.

Familienanamnese

Die Mutter leidet an einer HC ohne kardiovaskuläre Komplikationen. Der Vater und der Bruder sind unauffällig.

Klinischer Untersuchungsbefund

Bei der körperlichen Untersuchung des 41-Jährigen zeigte sich beidseits ein sichelförmiger Arcus lipoides, keine Xanthome, keine Xanthelasma. Keine Leber- und Milzvergrößerung.

Labor

Erhöhte Laborwerte: Gesamtcholesterin 454 mg/dl, LDL 362 mg/dl (nach Friedewald berechnet), Triglyzeride 285 mg/dl, ApoB 2,69 g/l. Lp(a) war normwertig. Erniedrigtes HDL 35 mg/dl.

Die übrigen Laborparameter waren unauffällig.

Bei kombinierter Hyperlipoproteinämie vom Typ 2b nach Fredrickson zeigten die molekulargenetischen Untersuchungen eine heterozygote Mutation (a.1061-2A>G im Intron 7) im LDL-Rezeptor, die zu einem erhöhten LDL-Cholesterin (LDL-C) führt und somit eine familiäre HC.

Sonografie und Duplexsonografie

Sonografisch fand sich eine Steatose der Leber und eine generalisierte Atherosklerose mit beginnender Sklerose der Aorta abdominalis und einer kleinen Plaque von 3 mm Länge in der Carotisbifurkation rechts bei erhöhter Intima-Media-Dicke und vereinzelte Plaques in der A. femoralis superficialis ohne hämodynamische Relevanz.

Therapie

Das Therapieziel war bei familiärer HC mit beginnender generalisierter Atherosklerose ein LDL-C von mindestens <100 mg/dl. Zu Beginn wurden täglich Simvastatin 20 mg mit Ezetimib 10 mg und Fischölkapseln über 7 Wochen eingesetzt.

Nach einigen Wochen traten beidseits Myopathien im Oberschenkel und Rückenbereich auf, die nach Absetzen der Therapie reversibel waren.

Im zweiten Versuch erfolgte die Medikation mit einem Ionenaustauscher (Colesevelam) 2 × 1/d und 2.000 mg/d Fischölkapseln mit guter Verträglichkeit, normalem CK-Wert, aber unwesentlicher Senkung des Gesamtcholesterins/LDL-C. Die Ergänzung von Ezetrol 10 mg/d führte zur Senkung des Gesamtcholesterins auf 340 mg/dl und des LDL-C auf 247 mg/dl. Begleitend wurde eine erweiterte pharmakogenetische Untersuchung des Statinmetabolismus (sog. DNA-Test Statine) durchgeführt.

Statinmyopathie

Bei der Therapie mit HMG-CoA-Reduktasehemmern werden als häufigste Nebenwirkung muskuläre Beschwerden beobachtet. Klinische Symptomatik und Schweregrad sind sehr variabel.

Die pathophysiologischen Mechanismen werden u. a. zurückgeführt auf eine Beeinträchtigung des Ubichinon-Stoffwechsels, eine Beeinträchtigung des Stoffwechsels prenylierter Proteine, eine Schädigung der Sarkolemm-Membran durch verminderten Cholesteringehalt und vereinzelt auch auf eine Induktion autoimmuner Mechanismen.

Koinzidente subjektiv empfundene Myalgien erschweren oft eine sichere kausale Zuordnung.

Häufig sind Interaktionen durch eine vorhandene Begleitmedikation wie Medikamente, die über das Cytochrom P450-System, besonders über das Isoenzym CYP3A4, metabolisiert werden. Hemmstoffe des Isoenzym verzögern den Abbau einiger Statine, sodass sich deren Plasmaspiegel erhöhen. Ähnliches gilt für CYP2C9 und auch das CYP2D6.

Über CYP3A4 werden Lovastatin, Simvastatin und Atorvastatin, über CYP2C9 Fluvastatin und gering auch Rosuvastatin metabolisiert. Für Lovastatin ist auch ein Abbau über CYP2D6 beschrieben.

Zusätzlich wurden genetische Polymorphismen verschiedener Transportproteine im Statinmetabolismus identifiziert, welche das Risiko einer Statinmyopathie erhöhen können. Die relevanten Transportproteine sind zwei ATP-Bindungskassetten, das P-Glykoprotein (ABCB1-Gen) und der ABCG2-Transporter, die als Inside-Out-Carrier fungieren, sowie ein leberspezifischer organischer Anionentransporter OAT-P1B1 (SCLO1B1-Gen).

SCLO1B1 („solute carrier organic anion transporter family member 1B1“) ist ein hepatischer Transporter, der u. a. für die Aufnahme von Statinen in die Leber-

zelle verantwortlich ist. Durch Polymorphismen wie c.521T>C, p.V174A und andere wird die Konzentration verschiedener Statine im Blut erhöht, da die Aufnahme in die Leberzelle eingeschränkt erniedrigt ist. Die einzelnen Statine sind unterschiedlich stark von diesen extrahepatischen Überdosierungseffekten betroffen.

Neben der seit einigen Jahren verfügbaren Testung von SLCO1B1-Varianten stehen für die oben genannten weiteren Transporter-Gen-Polymorphismen mittlerweile genetische Testverfahren für den klinischen Einsatz zur Verfügung. Eine entsprechende genetische Testung wird bislang in den Leitlinien noch nicht empfohlen.

DNA-Test

Pharmakogenetisch sind zur Zeit Untersuchungen von fünf Strukturen sinnvoll, deren natürlich vorkommende Variabilität die Verträglichkeit und Wirksamkeit der Statine beeinflussen:

Das Produkt des 3-Hydroxy-3-Methylglutaryl-Coenzym-A-Reduktase (HMGCR)-Gens ist jenes Enzym, das maßgeblich an der Cholesterinsynthese in der Leber beteiligt ist. Bei bestimmten Variationen dieses Gens ist die Wirkung von Statinen generell eingeschränkt.

Das Coenzym Q2 (COQ2)-Gen kodiert in der Biosynthese für Ubichinon CQ10, das ein wichtiges Enzym der mitochondrialen Atmungskette ist.

Bei Variationen im COQ2-Gen kann es verstärkt zu Myopathien als Reaktion auf alle Statine kommen. Diese generelle Überempfindlichkeit gegenüber einer Statintherapie ist für den einzelnen Patienten sehr variabel ausgeprägt, sodass selbst eine nicht wirksame Dosierung unverträglich ist.

Verschiedene Varianten in den drei genannten Transporterproteinen SLCO1B1, ABCG2 und ABCB1 führen zu einer verminderten Aufnahme der Statine in die Leberzelle. Dies führt zur Unterdosierung der Statine in der Leberzelle mit dem Resultat einer geringeren Ansprechbarkeit und extrahepatischen Überdosierung mit einem erhöhten Risiko für eine Statintoxizität.

Da die Statine in unterschiedlichem Maße den einzelnen Transporterprotei-

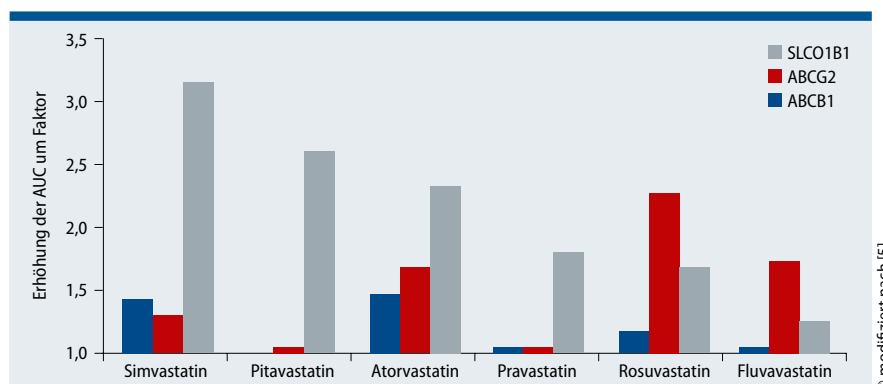


Abb. 1: Einfluss genetischer Polymorphismen organischer Anionen-Transporterproteine auf den Metabolismus verschiedener Statine.

nen unterliegen, kann anhand der Resultate ein individuell am besten geeignetes Statin ausgewählt werden.

Gentest des Patienten

Die Testauswertung ergab für unseren Patienten Hinweise auf eine extrahepatische Überdosierung über Varianten im ABCB1-Gen, die mit moderat erhöhter systemischer Exposition bei Simvastatin und Atorvastatin assoziiert sind.

Im COQ2-Gen fand sich eine genetische Veränderung, die ein generell erhöhtes Risiko für Myopathien nach Einnahme von Statinen darstellt.

Unauffällig waren das ABCG2- und SLCO1B1-Gen sowie das HMGCR-Gen.

Aufgrund der oben genannten auffälligen genetischen Variation im ABCB1-Gen erschienen Fluva-, Prava- und Rosuvastatin in diesem Fall besser geeignet, da dieser Transportmechanismus für diese Statine nicht so stark relevant ist.

Bei der zusätzlichen genetischen Konstellation im COQ2-Gen ist grundsätzlich eine niedrige Initialdosis jedes Statins angezeigt.

Generelle Statinunverträglichkeit

Bei Myalgien unter Therapieerweiterung mit Ezetimib entschieden wir uns aufgrund des Analyseergebnisses für Rosuvastatin in niedriger Dosierung mit 5 mg/d und zusätzlich Colestagen 2 × 2 und 2 g/d Fischölkapseln. Hierunter konnte eine gute Absenkung des LDL-C auf 114 mg/dl erreicht werden. Der Patient beklagte erneut Myalgien.

Daraufhin erfolgte ein Therapieversuch mit Pravastatin 10 mg/Tag, der

nach fünf Tagen wegen starker generalisierter Myalgien abgebrochen wurde.

Auf einen Versuch mit Fluvastatin wurde bei schwächerer Wirkung und Kenntnis über die Metabolismusähnlichkeit zu Rosuvastatin verzichtet.

Die generelle Statinunverträglichkeit lässt sich bei unserem Patienten bestätigen. Als alternative Therapie wurden Bezafibrat 200 ret. täglich in Kombination mit Colestagen und Omega-3-Fettsäuren verordnet, mit einem Teilerfolg und Verträglichkeit.

Im nächsten Schritt wäre eine Therapie mit einem PCSK9-Inhibitor zu diskutieren.

Kommentar/Fazit

Durch Genotypisierung im Vorfeld einer Statintherapie ist es möglich, dem Patienten eine individuelle Therapieempfehlung im Hinblick auf Dosierung und Art des Statins auszusprechen (Abb. 1), was durchaus zu einem schnelleren Therapieerfolg, einer höheren Adhärenz und Kosteneinsparung führen könnte.

Allerdings werden die Kosten derzeit noch nicht durch die gesetzlichen Krankenkassen getragen.

Literatur

www.springermedizin.de/cardiovasc



Dr. Steffi Szymczak
Med. Klinik II, Lipidambulanz, Agaplesion Markus Krankenhaus
Wilhelm-Epstein-Straße 4
60431 Frankfurt a. M.
Steffi.Szymczak@fdk.info

Literatur

1. Stoes ES, Thompson PD, Corsini A et al. Statin-associated muscle symptoms: impact on statin therapy-European Atherosclerosis Society Consensus Panel Statement on Assessment, Aetiology and Management. *Eur Heart J.* 2015;36(17):1012-22
2. Nissen SE, Stroes E, Dent-Acosta RE et al. Efficacy and Tolerability of Evolocumab vs Ezetimibe in Patients With Muscle-Related Statin Intolerance: The GAUSS-3 Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2016;315(15):1580-90
3. Mammen AL. Statin-Associated Autoimmune Myopathy. *N Engl J Med.* 2016;374(7):664-9
4. Catapano AL, Graham I, De Backer G et al. 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias. *Eur Heart J.* 2016;37(39):2999-3058
5. Niemi M. Transporter pharmacogenetics and statin toxicity. *Clin Pharmacol Ther.* 2010;87(1):130-3
6. Wilke RA, Ramsey LB, Johnson SG et al. The clinical pharmacogenomics implementation consortium: CPIC guideline for SLCO1B1 and simvastatin-induced myopathy. *Clin Pharmacol Ther.* 2012;92(1):112-7
7. Humatrix AG, Frankfurt/Main: Therapiesicherheit-Statine, www.humatrix.de. Zugriffen am 4.2.2017