

Pharmakogenetik: Statin-Unverträglichkeit

Die Verträglichkeit von Statinen wird unter anderem durch Varianten im **SLCO1B1**-Gen beeinflusst, welches für den Organo-Anion-Transporter OATP1B1 kodiert. OATP1B1 wird vorwiegend auf der sinusoidalen Membran menschlicher Hepatozyten exprimiert und ist an der Aufnahme verschiedener Substanzen aus dem sinusoidalen Blut in die Leber beteiligt. Neben endogenen Stoffen sind auch Statine Substrate von OATP1B1. Einige Varianten im **SLCO1B1**-Gen sind mit veränderten Transportkapazitäten des OATP1B1-Moleküls assoziiert. Das C-Allel des **Polymorphismus c.521T>C** führt zu einer erniedrigten Transportrate des Proteins, wodurch die hepatische Substratabsorption herabgesetzt und der Plasmaspiegel von Statinen und anderen Medikamenten erhöht sein kann. In mehreren Studien wurde gezeigt, dass bei Vorliegen des C-Allels die Plasmakonzentrationen von Simvastatin, Pravastatin, Pitavastatin, Atorvastatin und Rosuvastatin bei Anlageträgern deutlich erhöht waren. Zudem war in diesem Patientenkollektiv das Risiko für eine Myopathie unter Hochdosistherapie (z.B. 80mg/die Simvastatin) deutlich erhöht (OR 4,7). Für Fluvastatin wurden keine erhöhten Plasmaspiegel gefunden. Die Frequenz des C-Allels beträgt ca. 15% in der europäischen Bevölkerung.

Anforderung der Untersuchung

Überweisungsschein Muster 10 (GKV) oder Privatanforderung (PKV)

Biochemie (Lipoproteinprofil)

Untersuchungsmaterial: 5 ml Nüchtern-Serum, normaler Postweg

Dauer der Untersuchung: 3 Tage

Anforderungstext: TC, TG, LDL-C, HDL-C, ggf. Apoprotein-Bestimmung

Pharmakogenetik / Stoffwechselgenetik

Untersuchungsmaterial: 2 ml EDTA-Blut, normaler Postweg

Dauer der Untersuchung: 1 - 6 Wochen (je nach Untersuchungsumfang)

Unterlagen: Einwilligungserklärung gemäß GenDG

Statin-Unverträglichkeit (Pharmakogenetik)

SLCO1B1-Genotypisierung (dzt. keine GKV-Leistung, 1,0 x GOÄ: 215,66 €)

Hypercholesterinämie (Stoffwechselgenetik)

LDLR, *APOB*, *PCSK9*, *LDLRAP1* (Basisdiagnostik)

Primäre Hypertriglyceridämie / Hyperchylomikronämie

(Stoffwechselgenetik)

LPL, *APOC2*, *GPIIIBP1*, *APOA5* (Basisdiagnostik) (Basisdiagnostik)

Gemischte Hyperlipoproteinämie (Stoffwechselgenetik)

APOA1, *APOE*, *LIPC* (Basisdiagnostik)

Hypoalphalipoproteinämie (Stoffwechselgenetik)

ABCA1, *APOA1*, *LCAT* (Basisdiagnostik)

Hypobetalipoproteinämie (Stoffwechselgenetik)

ANGPTL3, *APOB*, *MTP*, *PCSK9* (Basisdiagnostik)

ABCA1, *ANGPTL3*, *APOA1*, *APOB*, *LCAT*, *MTP*, *PCSK9* (Erweiterte Diagnostik)

Facharztbereiche

Humangenetik

Kinder- und Jugendmedizin*

Laboratoriumsmedizin

Mikrobiologie/Virologie

Transfusionsmedizin

Pathologie

*nicht vertragsärztlich tätig

Wissenschaftliche Fachabteilungen

Molekulargenetik

Neurogenetik

Pharmakogenetik/Nutrigenetik

Stoffwechselgenetik

Zytogenetik

Reproduktionsgenetik

Molekulare Onkologie

Immungenetik

Immunbiologie/Klinische Chemie

Molekulare Mikrobiologie/Virologie

Abstammungsanalysen

Bioinformatik



ZENTRUM FÜR HUMANGENETIK UND LABORATORIUMSDIAGNOSTIK (MVZ)
Dr. Klein, Dr. Rost und Kollegen

Akkreditiert nach DIN EN ISO / IEC 17025, DIN EN ISO 15189, EFI-Akkreditierung



ZENTRUM FÜR HUMANGENETIK UND LABORATORIUMSDIAGNOSTIK (MVZ)

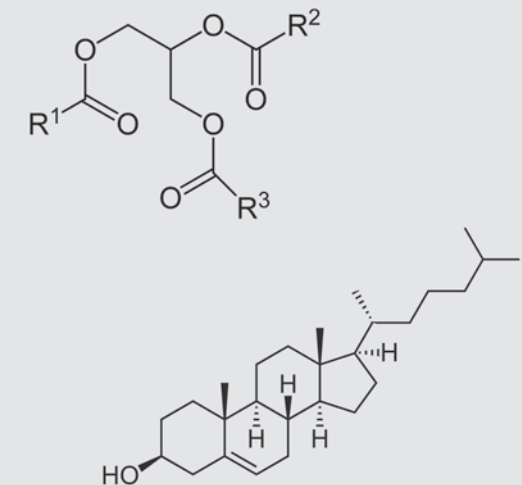
Dr. Klein, Dr. Rost und Kollegen

MVZ Martinsried
Lochhamer Str. 29
82152 Martinsried
DEUTSCHLAND
Tel: +49.89.895578-0
Fax: +49.89.895578-780
www.medizinische-genetik.de
info@medizinische-genetik.de



Fettstoffwechselstörungen

Diagnostik und Therapie



Fettstoffwechselstörungen

Fettstoffwechselstörungen gehören zu den Hauptrisikofaktoren für Herz-Kreislaufkrankungen, der Todesursache Nummer 1 in Deutschland. Bei dieser Art von Störungen liegt eine Erhöhung beziehungsweise eine Verschiebung der Zusammensetzung der Lipide im Blut vor. Dies kann zu Arteriosklerose und in der Folge zu Herz-Kreislauf-Erkrankungen führen.

Eine Fettstoffwechselstörung kann sowohl genetisch bedingt sein (primäre Fettstoffwechselstörung), als auch Folge anderer Grunderkrankungen wie z.B. Diabetes mellitus, Hypothyreose, Nierenerkrankungen oder anderer Stoffwechselerkrankungen sein (sekundäre Fettstoffwechselstörung). Falsche Ernährung, mangelnde Bewegung, Stress, Übergewicht und Umwelteinflüsse können die Entstehung einer Fettstoffwechselstörung begünstigen.

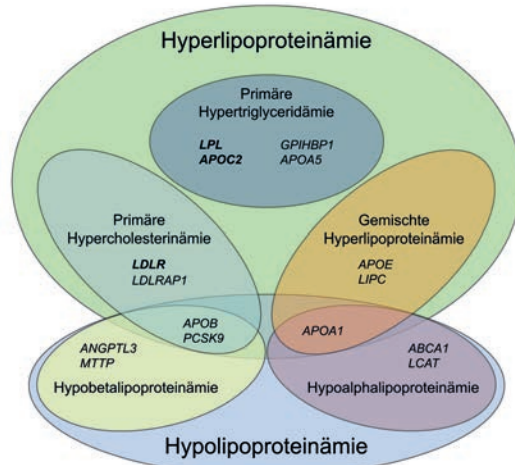
Klassifikation der primären Fettstoffwechselstörungen:

I. Primäre Hyperlipoproteinämien

- Primäre Hypercholesterinämien
 - Familiäre Hypercholesterinämie
- Primäre Hypertriglyceridämien
 - familiäre Hypertriglyceridämie
 - Chylomikronämie und Chylomikronämie-Syndrom
- Gemischte Hyperlipidämien
 - familiäre Dysbetalipoproteinämie
 - familiäre kombinierte Hyperlipidämie
- Hyperalphalipoproteinämien
 - CEPT-Mangel

II. Primäre Hypolipoproteinämien

- Hypoalphalipoproteinämien
 - Tangier-Erkrankung
 - Lecithin-Cholesterin-Acyltransferase- (LCAT-)Mangel
- Hypobetalipoproteinämie
 - Familiäre Hypobetalipoproteinämie (FHBL)
 - Abetalipoproteinämie



Basisdiagnostik

Als Basisdiagnostik bei Verdacht auf eine Fettstoffwechselstörung dient neben der körperlichen Untersuchung, der Familienanamnese und der Identifizierung kardiovaskulär relevanter Risikofaktoren des Patienten die Bestimmung des **Lipoproteinprofils**.

| Analyt | Referenzwerte |
|-------------------|---|
| Gesamtcholesterin | < 200 mg/dl |
| HDL-Cholesterin | > 55 mg/dl (Männer) > 65 mg/dl (Frauen) |
| LDL-Cholesterin | < 160 mg/dl bei 0-1 Risikofaktor* < 130 mg/dl bei 2 oder mehr Risikofaktoren* < 100 mg/dl bei KHK, KHK-Risikoäquivalent oder KHK-10-Jahresrisiko 20%* |
| Triglyceride | < 150 mg/dl |

*Kardiovaskuläre Risikofaktoren nach NCEP (National Cholesterol Education Program) sind u.a. Rauchen, Hypertonie, Diabetes mellitus und eine positive Familienanamnese für KHK.

Genetische Diagnostik

Familiäre Hypercholesterinämie (FH) ist mit einer Häufigkeit von 1:500 eine der häufigsten monogenen Erkrankungen und auch die häufigste Fettstoffwechselstörung. Zum Phänotyp der FH zählen Haut- und Sehnen-Xanthome, ein Arcus lipoides sowie symptomatische Koronargefäßerkrankungen. Die klassische Form der FH folgt einem autosomal-dominanten Erbgang (ADH) und ist durch eine Erhöhung v.a. des LDL-Cholesterins (LDL-C) im Serum gekennzeichnet (LDL-C bei Heterozygoten 190-450 mg/dl, bei Homozygoten >400 mg/dl). Als Ursache für eine ADH sind Mutationen in 3 Genen beschrieben, die alle die Funktion des LDL-Rezeptors beeinflussen. Die häufigste Ursache (74% der Fälle) sind Mutationen im *LDLR*-Gen, aber auch genetische Defekte des Apolipoproteins B (2-7%) oder der Protease PCSK9 (<3%) können ursächlich sein. In seltenen Fällen wird die Familiäre Hypercholesterinämie autosomal-rezessiv vererbt. Es wurden Mutationen im *LDLRAP1*-Gen (LDL-Adaptor- Protein) identifiziert, die mit dieser Form von FH (ARH) assoziiert sind.

Die **primäre Hypertriglyceridämie** ist eine Erkrankung des Lipidstoffwechsels, welche durch erhöhte Triglyceridwerte im Blut (>200 mg/dl) gekennzeichnet ist. Es gibt eine leichte bis moderate Form mit Triglyceridwerten bis 500 mg/dl, die familiäre Hypertriglyceridämie, deren genetische Ursachen bisher nicht bekannt sind. Die schwere Form, die auch als Chylomikronämie bezeichnet wird, ist mit Triglyceridwerten bis 30.000 mg/dl assoziiert. Die Diagnose wird meist im Zusammenhang mit rezidivierenden Pankreatitiden gestellt, eruptive Xanthome und Hepatomegalie sind weitere häufige phänotypische Manifestationen. Die häufigste Ursache sind Mutationen im *LPL*-Gen. Darüber hinaus sind Mutationen in den Genen *APOC2*, *GPIIIBP1* und *APOA5* als ursächlich beschrieben.

Auch die **familiäre kombinierte Hyperlipidämie (FCHL)** ist durch erhöhte Triglyceride oftmals in Kombination mit erhöhtem Cholesterin gekennzeichnet. Typischerweise sind die Phänotypen innerhalb einer Familie sehr unterschiedlich. Das kardiovaskuläre Risiko ist sehr hoch. Verantwortlich für diese Form der Hyperlipidämie können ein hepatischer Lipase-Mangel, der durch Mutationen im *LIPC*-Gen verursacht wird, oder eine Apolipoprotein A-I-Defizienz, die durch Mutationen im *APOA1*-Gen verursacht wird, sein.

Diagnostik und Genetik der primären Fettstoffwechselstörungen

| Erkrankung | Chol. | LDL-C | HDL-C | TG | Sonstiges | Genetische Ursachen |
|--|-------|-------|-------|-----|----------------------------|---|
| Familiäre Hypercholesterinämie | ↑ | ↑ | - | - | - | <i>LDLR</i> , <i>ApoB100</i> , <i>PCSK9</i> , <i>LDLRAP1</i> |
| Chylomikronämie | - | - | - | ↑ | - | <i>LPL</i> , <i>APOC2</i> , <i>GPIIIBP1</i> , <i>APOA5</i> |
| Familiäre Dysbetalipoproteinämie | ↑ | ↑ | ↓ | ↑ | - | <i>APOE</i> (E2-Genotyp) |
| Hepatischer Lipase-Mangel | ↑ | ↑ | - | ↑ | Apo B ↑ | <i>LIPC</i> |
| Apo A1-Defizienz | - | - | ↓ | - | Apo A1 ↓ | <i>APOA1</i> |
| CETP-Mangel | - | ↓ | ↑ | - | Apo B ↓ | <i>CETP</i> |
| Tangier-Krankheit | (↓) | ↓ | ↓ | ↑ | Apo A1 ↓ | <i>ABCA1</i> , <i>APOA1</i> |
| LCAT-Mangel | - | - | ↓ | (↑) | Cholesterin- ester ↓ | <i>LCAT</i> |
| Familiäre Hypobetalipoproteinämie (FHBL) | ↓ | ↓ | (↓) | - | Apo B ↓ | <i>APOB</i> , <i>PCSK9</i> , <i>ANGPTL3</i> |
| Abetalipoproteinämie | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | Apo B ↓ | <i>MTP</i> |

↑ erhöht, ↓ erniedrigt, - normal

Weitere Informationen zu diesen und anderen Fettstoffwechselstörungen finden Sie auf unserer Homepage unter www.medizinische-genetik.de

Therapie

Grundsätzlich ist das Therapie-Ziel bei Patienten mit einer Fettstoffwechselstörung immer die Senkung der Blutfette und damit die Verminderung des Risikos von Folgeerkrankungen.

Mögliche therapeutische Maßnahmen:

- Lebensstilmodifikationen (Ernährung, Alkoholkarenz, körperlicher Aktivität, kein Rauchen)
- Statintherapie
- Kombinationstherapien
- PCSK9-Antikörper (Alirocumab und Evolocumab)
- Lipidapharese

Bei der medikamentösen Therapie spielen besonders die **Statine** eine große Rolle. Die **Verträglichkeit** dieses Wirkstoffs ist assoziiert mit dem **c.521T>C-Polymorphismus im *SLCO1B1*-Gen**. Daher sollte eine Bestimmung dieses Polymorphismus als Teil der Nutzen-Risiko-Bewertung bei einzelnen Patienten vor einer Verordnung von Statinen in Betracht gezogen sowie hohe Dosen bei identifizierten homozygoten Trägern vermieden werden (Fachinformation ZOCOR®, 2015).