

LANDESKRANKENHAUS INNSBRUCK - UNIVERSITÄTSKLINIKEN

Zentralinstitut für Med. & Chem. Labordiagnostik (ZIMCL)

Vorstand: Univ. Prof. Dr. Andrea Griesmacher

Molekulare Analytik & Spezielle Serologie | Leiter: Ao. Univ. Prof. Dr. Günter Weigel

A-6020 Innsbruck, Anichstraße 35 | Tel: ++43-512-504-82549

e-mail: guenter.weigel@uki.at | Internet: <http://zimcl.uki.at>

SLCO1B1 (V174A) Genotypisierung zur Abschätzung des Risikos für Myopathien unter Statin-Therapie

Ab sofort bietet das ZIMCL die Genotypisierung des Solute Carrier Organic Anion Transporter 1B1 (SLCO1B1, OMIM-ID *604843) mittels Realtime PCR an.

KURZINFO

Bedeutung von SLCO1B1:

Das SLCO1B1 (Solute Carrier Organic Anion Transporter 1B1) Gen codiert für den Organo-Anion-Transporter OATP1B1. Dieser Influx-Transporter wird an der sinusoidalen Membran von Hepatozyten exprimiert und dient der Aufnahme von Bilirubin, Gallensäuren, Steroiden und Eicosanoiden, aber auch dem Abbau von einigen Medikamenten (wie zB Statine) aus dem portalen Blut in die Leber. Eine verminderte Funktion des Transporters führt zu einem verlangsamten Abbau der durch SLCO1B1 eliminierten Substrate. Eine reduzierte Influx-Aktivität kann durch Medikamenten-Interaktionen hervorgerufen werden aber auch genetisch bedingt sein.¹⁻²

Rolle von SLCO1B1 im Statin-Katabolismus und Bedeutung des SLCO1B1-Genotyps:

Statine werden über SLCO1B1 aus der Zirkulation eliminiert. Eine reduzierte SLCO1-Aktivität führt daher zu einer gesteigerten Statinkonzentration im Plasma, was das Risiko für eine Statin-induzierte Myopathie deutlich erhöht. In genomweiten Assoziationsstudien konnte gezeigt werden, dass das Vorliegen des Single Nucleotide Polymorphismus V174A im SLCO1B1-Gen (T521C, rs4149056, Haplotyp SLCO1B1*5) mit einer verminderten Kapazität des Aufnahmetransporters einhergeht. Die Variante tritt bei Kaukasiern häufig auf: Die Prävalenz für die heterozygote Ausprägung liegt bei ca. 18-28%, die homozygote Form kommt bei 1,7-3,3% vor. Die aufgrund des V174A-Polymorphismus verminderte SLCO1B1-Aktivität steht im direkten Zusammenhang mit einem gesteigerten Risiko für das Auftreten von Myopathie unter Statin-Therapie: So ist das Risiko bei Heterozygotie um das Vierfache erhöht. Bei Homozygotie steigert sich das Risiko sogar auf das 16fache.³⁻⁴ Aus diesem Grund wird in der Literatur bei Vorliegen des Polymorphismus eine Anpassung der Statin-Dosis empfohlen.⁵⁻⁶

SLCO1B1-Diplotyp	Genotyp	Phänotyp (rs4149056)	Empfohlene Dosisanpassung für Simvastatin	Evidenz
*1/*1	TT	Wildtyp; normale Aktivität	Standard-Dosierung (max. 80mg/d), ev. Dosiserhöhung nach 12 Monaten	Stark
*1/*5	TC	Heterozygote Variante; intermediäre Aktivität	Niedrigere Dosierung (max. 40mg/d), ev. alternatives Statin entsprechend Guidelines ⁶	Stark
*5/*5	CC	Homozygote Variante; niedrige Aktivität	Niedrigere Dosierung (max. 20mg/d), ev. alternatives Statin ⁶ , CK-Überwachung im Verlauf	Stark

Indikation der SLCO1B1-Genotypisierung:

Die Kenntnis des SLCO1B1-(V174A) Genotyps kann Aufschluss über das Risiko-Nutzen-Verhältnis einer Statin-Therapie geben bzw. der Abklärung von Muskelbeschwerden unter Statin-Therapie dienen. Die SLCO1B1-Genotypisierung ist daher indiziert vor Beginn einer hochdosierten Statin-Therapie, bei gleichzeitiger Gabe von Statinen mit Medikamenten, welche per se das Myopathierisiko erhöhen (z.B. Immunsuppressiva, Antimykotika, Cortisol, Amiodaron, Fibrate etc), bei Auftreten von unerwünschten Wirkungen unter einer Statin-Therapie oder bei ansonsten gleichzeitig erhöhtem Myopathierisiko (Hyperthyreose, Alkoholkrankheit etc.).

Anforderung der SLCO1B1-Genotypisierung: Benötigt werden 3ml EDTA-Blut. Bei längeren Transportzeiten (>30 min) ist die Probenanlieferung bei 4-8°C erforderlich (nicht frieren!). Zur Durchführung dieser Analyse ist **keine** Einverständniserklärung erforderlich. Bei manueller Anforderung im Feld *Zusatzanalytik* „SLCO1B1-Genotypisierung“ vermerken oder online unter „SLCO1B1-Genotypisierung“ anfordern. Dauer der Untersuchung: max. 1 Woche nach Probeneingang.

DETAILLIERTE INFORMATION

Wissenschaftlicher Hintergrund:

Das SLCO1B1-Gen ist auf dem kurzen Arm des Chromosom 12 lokalisiert (12p12) und codiert für den Organo-Anion-Transporter OATP1B1. Dieser auf Hepatozyten exprimierte Carrier ist Teil der Organo-Anion Transporter Familie, welche der Superfamilie der SLC-Transporter angehört. Organo-Anion Transporter sind Membranproteine, die vor allem der Elimination von Gallensalzen, Steroidhormonen und Medikamenten (insb. von organischen Anionen) dienen.⁷

New gene symbol ^a	New protein name ^a	Old gene symbol	Old protein names	Predominant substrate	Tissue distribution and cellular/subcellular expression	Gene locus ^b	Sequence accession id	Splice variant
<i>Scloa1</i>	Oatp1a1	<i>Slc21a1</i>	Oatp1, Oatp	Bile salts, organic anions, organic cations	Liver (basolateral membrane of hepatocytes), kidney (apical membrane of proximal tubule), choroid plexus (apical)	4q44 (r) 6A3-A5 (m)	NM_017111 NM_013797	
<i>SLCO1A2</i>	OATP1A2	<i>SLC21A3</i>	OATP-A, OATP	Bile salts, organic anions, organic cations	Brain (endothelial cells), kidney, liver, ciliary body	12p12 (h)	NM_021094	
<i>Scloa3</i>	Oatp1a3_v1 Oatp1a3_v2	<i>Slc21a4</i>	OAT-K1 OAT-K2	Bile salts, organic anions	Kidney	4q44 (r)	NM_030837	AB012662
<i>Scloa4</i>	Oatp1a4	<i>Slc21a5</i>	Oatp2	Digoxin, bile salts, organic anions, organic cations	Liver, blood-brain barrier, choroid plexus, ciliary body, retina	4 (r) 6G2 (m)	NM_131906 NM_030687	
<i>Scloa5</i>	Oatp1a5	<i>Slc21a7</i>	Oatp3	Bile salts, organic anions	Jejunum, choroid plexus	4q44 (r) 6G2 (m)	NM_030838 NM_130861	
<i>Scloa6</i>	Oatp1a6	<i>Slc21a3</i>	Oatp5			4q44 (r) 6G2 (m)	NM_130736 NM_023718	
<i>SLCO1B1</i>	OATP1B1	<i>SLC21A6</i>	OATP-C, LST-1, OATP2	Bile salts, organic anions	Liver	12p12 (h)	NM_006446	
<i>Sclob2</i>								
<i>SLCO1B3</i>								
<i>SLCO1C1</i>	OATP1C1	<i>SLC21A14</i>	OATP-F, OATP-RP5	T4, rT3, BSP	Brain, testis (Leydig cells)	12p12 (h)	NM_017435	
<i>Scloc1</i>	Oatp1c1 Oatp1c1	<i>Slc21a4</i> <i>Slc21a4</i>	Oatp14, BSAT1, Oatp2			4q44 (r)6G1 (m)	NM_053441 NM_021471	
<i>SLCO2A1</i>	OATP2A1	<i>SLC21A2</i>	hPGT	Eicosanoids	Ubiquitous	3q21 (h)	NM_005621	
<i>Sclco2a1</i>	Oatp2a1 Oatp2a1	<i>Slc21a2</i>	rPGT mPGT			8q32 (r)9F1 (m)	NM_022667 NM_033314	
<i>SLCO2B1</i>	OATP2B1	<i>SLC21A9</i>	OATP-B, OATP-RP2	E-3-S, DHEAS, BSP	Liver, placenta, ciliary body	11q13 (h)	NM_007256	
<i>Sclco2b1</i>	Oatp2b1	<i>Slc21a9</i>	Oatp9, moat1				NM_080786	
<i>SLCO3A1</i>	OATP3A1	<i>SLC21A11</i>	OATP-D, OATP-RP3	E-3-S, prostaglandin	Ubiquitous	15q26 (h)	NM_013272	BC000585
<i>Sclco3a1</i>	Oatp3a1 Oatp3a1	<i>Slc21a11</i> <i>Slc21a11</i>	Oatp11 MJAM			7D1 (m)	AF239219 NM_023908	
<i>SLCO4A1</i>	OATP4A1	<i>SLC21A12</i>	OATP-E, OATP-RP1	Taurocholate, T3, prostaglandin	Ubiquitous	20q13.1 (h)	NM_016354	
<i>Sclco4a1</i>	Oatp4a1	<i>Slc21a12</i>	Oatp12, oatpE			2H4(m)	NM_133608NM_148933	
<i>SLCO4C1</i>	OATP4C1	<i>SLC21A20</i>	OATP-H		Kidney	5q21 (h)	AY273896	
<i>SLCO5A1</i>	OATP5A1	<i>SLC21A15</i>	OATP-J, OATP-RP4			8q13.1 (h)	NM_030958	
<i>SLCO6A1</i>	OATP6A1	<i>SLC21A19</i>	OATP-I, GST		Testis	5q21 (h)	NM_173488	
<i>Sclco6b1</i>	Oatp6b1 Oatp6b1	<i>Slc21a6</i>	Oatp16, TST-1, GST-1	Taurocholate, T3, T4, DHEAS	Testis, epididymis, ovary, adrenal gland	9 (r)1 (m)	NM_133412 AK006249	
<i>Sclco6c1</i>	Oatp6c1	<i>Slc21a8</i>	Oatp18, TST-2, GST-2	Taurocholate, T3, T4, DHEAS	Testis	9 (r)1 (m)	NM_173338 AK016647	
<i>Sclco6d1</i>	Oatp6d1	<i>Slc21a7</i>	Oatp17			1 (m)	AK014872	

Tab. 1: Überblick über die Organo-Anion Transporter der SLCO-Familie mit Zuordnung des korrespondierenden Proteins, Gen-Locus, Gewebe-Expression, dominierendes Substrat⁷

Varianten im SLCO1B1-Gen können zu einer veränderten Transporter-Aktivität und Medikamenten-Elimination führen. Ein gesteigerter Medikamenten-Plasmaspiegel infolge verminderten Abbaus kann mit unerwünschten Nebenwirkungen einher gehen und eine Dosis-Anpassung notwendig machen. Die SLCO1B1-Genotypisierung kann daher im Sinne einer Risikoabschätzung dazu beitragen, diese Nebenwirkungen zu verhindern. Die Kenntnis des Genotyps ist insbesondere bei einer etwaigen Ko-Medikation anderen über SLCO1B1 aufgenommenen Medikamenten (s.u.) oder Inducern (zB Rifampicin) zu berücksichtigen.

Neben dem Wildtyp (*1/*1) sind weitere wirksame Allelvarianten von SLCO1B1 beschrieben. Eine klare Assoziation besteht jedoch nur für den Haplotyp SLCO1B1*5, welcher durch den Austausch von Thymin durch Cytosin an der Stelle 521 im Exon6, bzw. auf Proteinebene von Valin zu Alanin an der Stelle 174 verursacht wird. Dieser Polymorphismus bewirkt eine Änderung der Konformation sowie der Substrataffinität des Proteins und geht mit einer erniedrigten Carrier-Kapazität einher. Die heterozygote Ausprägung dieser Variante kommt mit einer Prävalenz von 18-28% bei Kaukasiern vor (521TC), die homozygote Form (521CC) bei 1,7-3,3%.^{4,7}

Pharmakogenetische Bedeutung des SLCO1B1*5-Polymorphismus

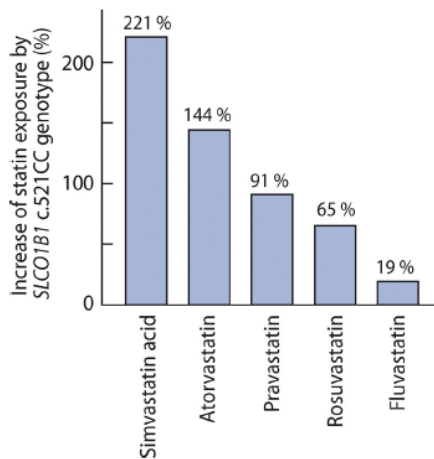


Abb. 1: Anstieg der Plasmakonzentration (%) verschiedener Statine bei nachgewiesenem SLCO1B1*5-HOM-Genotyp¹

In mehreren Studien konnte gezeigt werden, dass das Vorhandensein des SLCO1B1*5 Haplotyps signifikant höhere Statin-Plasmaspiegel verursacht als die Wildtyp-Variante.

Das Risiko für diese Nebenwirkung ist bei täglicher Einnahme von 80mg Simvastatin um das Vierfache erhöht, wenn der SLCO1B1*5 Polymorphismus heterozygot vorhanden ist. Bei Homozygotie steigert sich das Risiko sogar auf das 16fache. Bei Trägern des Wildtyp-Allel hingegen beträgt die Myopathie-Prävalenz lediglich 0,6%.

Bei Patienten, welche in einer Studie unter einer Therapie mit 80mg Simvastatin eine Myopathie entwickelten, war bei mehr als 60% der SLCO1B1*5 Polymorphismus nachweisbar. Ähnliche Ergebnisse zeigten sich auch bei einer Dosierung von 40mg Simvastatin täglich.⁴ Somit ist der SLCO1B1*5-Polymorphismus ein hoch signifikanter Prädiktor für das Auftreten einer Statin-induzierten Myopathie.⁵

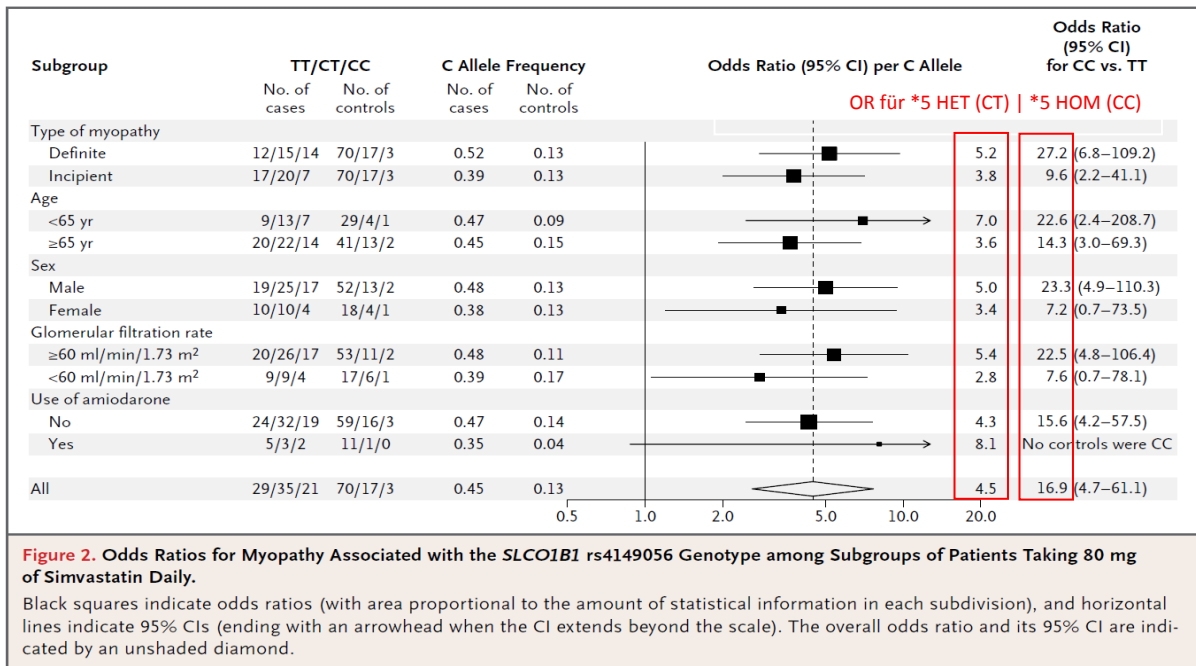
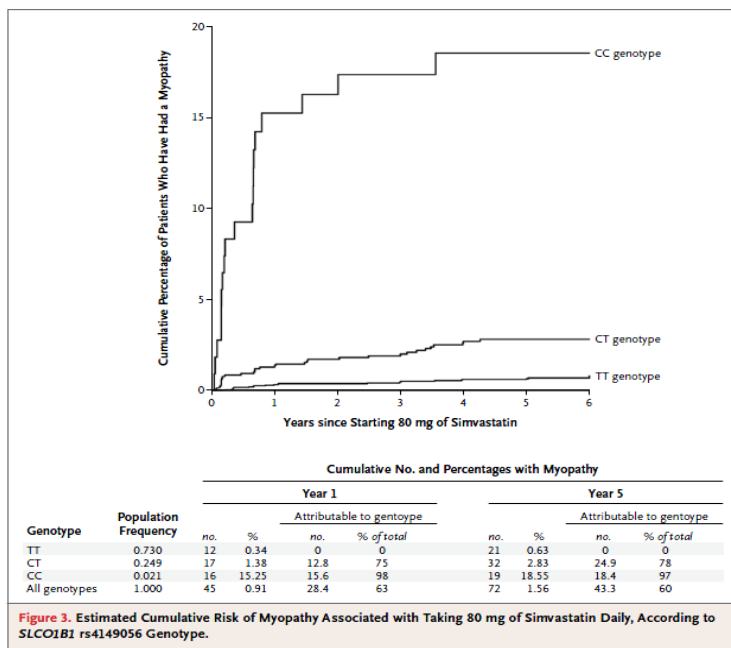


Abb. 2 - Odds Ratios für Statin-induzierte Myopathie für WT (TT), HET (CT) und HOM (CC)⁴

Im Langzeitverlauf zeigt sich, dass nach fünfjähriger Statin-Therapie 18,55% der homozygoten Merkmalsträger und 2,83% der heterozygoten Merkmalsträger eine Myopathie entwickeln, während nur 0,63% des Wildtyp-Allels diese Nebenwirkung aufweisen:⁴



⇐ HOM (SLCO1B1 V174A) 521T>C

⇐ HET (SLCO1B1 V174A) 521T>C

⇐ WT (SLCO1B1 V174A) 521T>C

Abb. 3: Myopathie-Auftreten in Abhängigkeit des SLCO1B1-Genotyps im Fünfjahresverlauf.⁴

Zu guter Letzt ist auch der Statin-Therapie-Effekt beeinträchtigt. So führt der SLCO1B1*5 Haplotyp zu einem verminderten Suppressionseffekt der endogenen Cholesterinsynthese und LDL-Senkung, da die Cholesterinbiosynthese in den Hepatozyten in geringerem Ausmaß gehemmt wird, wie Tab. 3 verdeutlicht.

Percent LDL-C response to pravastatin by genotype.

Gene	SNP	Adjusted mean percent LDL-cholesterol reduction ^a					
		n	6 months	p ^b	n	12 months	p ^b
SLCO1B1	521T>C						
	TT	1345	-37.0 ± 10.8		1331	-35.9 ± 11.8	
	TC	509	-36.0 ± 10.4	0.003	504	-34.6 ± 12.5	0.022
	CC	47	-31.8 ± 12.8		45	-31.8 ± 11.7	
SLCO1B1	521T>C						
	TT	1345	-37.0 ± 10.8		1331	-35.9 ± 11.8	
	TC	509	-36.0 ± 10.4	0.003	504	-34.6 ± 12.5	0.022
	CC	47	-31.8 ± 12.8		45	-31.8 ± 11.7	
	GG	1412	-36.6 ± 10.7		1403	-35.5 ± 12.1	
	GA	463	-36.4 ± 10.7	0.822	150	-35.1 ± 11.6	0.871
	AA	27	-37.4 ± 10.9		29	-35.3 ± 11.2	

The significance of bold values are p < 0.05.

^a Values are provided as mean ± S.D.

^b p Values for data combining men and women, adjusted for gender, body mass index, age, alcohol, smoking, diabetes, apoE phenotype, and country.

Tab. 2: LDL-Reduktion (%) in Abhängigkeit des SLCO1B1-Genotyps nach 6 und 12 Monaten⁷

Neben dem vom Genotyp wird die SLCO1B1-Aktivität aber auch davon beeinflusst, ob mehrere Substanzen gleichzeitig um den Carrier konkurrieren. Weitere bekannte Substrate von SLCO1B1 sind Cyclosporin, Methotrexat, Caspofungin, Amiodaron, einige ACE-Hemmer sowie Angiotensin-II-Rezeptorantagonisten. Im Sinne einer Medikamenten-Interaktion führt daher die gleichzeitige Einnahme von Statinen und den o.g. Substraten ebenfalls zu einem erhöhten Serumspiegel und zu einem erhöhten Risiko einer Myopathie, unabhängig vom Genotyp. Bei zusätzlichem Vorhandensein des SLCO1B1*5 Polymorphismus multipliziert sich das Risiko entsprechend.

Empfehlungen zur Simvastatin-Dosierung:

Aufgrund der starken Evidenz in mehreren randomisierten Kontrollstudien wird von der American Society for Clinical Pharmacology and Therapeutics folgender Algorithmus in Abhängigkeit des SLCO1B1-Genotyps für eine Simvastatin-Therapie (am häufigsten in klinischen Studien untersucht) empfohlen:

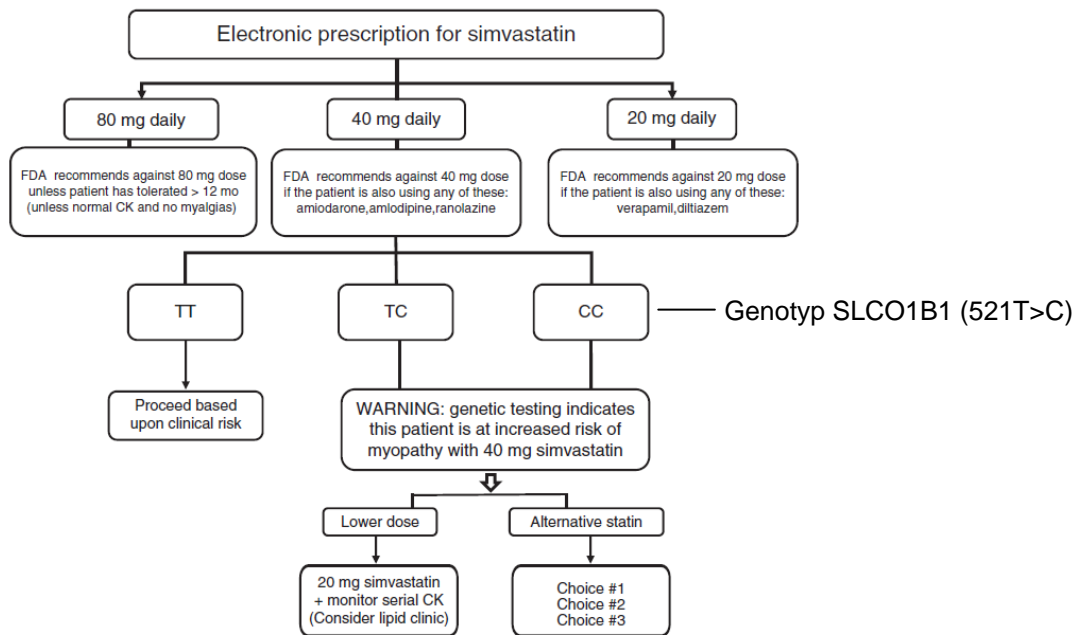


Abb. 4: PREDICT (Pharmacogenomics Resource for Enhanced Decisions in Clinical Care and Treatment) Entscheidungsalgorithmus für Simvastatin.⁵

Eine Adaptierung der Maximaldosis von Statinen entsprechend des Genotyps wird empfohlen wie folgt:

Table 2. Maximal statin dose determined according to *SLCO1B15 genotype.**

Drug	<i>SLCO1B1</i> c.521TT (wild-type) (mg/day)	<i>SLCO1B1</i> c.521TC (mg/day)	<i>SLCO1B1</i> c.521CC (mg/day)	Normal dose range in the USA (mg/day)
Simvastatin	80	40	20	5–80
Pitavastatin	4	2	1	1–4
Atorvastatin	80	40	20	10–80
Pravastatin	80	40	40	10–80
Rosuvastatin	40	20	20	5–40
Fuvastatin	80	80	80	20–80

Tab. 3: Statin-Maximaldosis Empfehlungen bei Kenntnis des *SLCO1B1*-Genotyps⁶

ZUSAMMENFASSUNG

Indikation zur *SLCO1B1*-Genotypisierung:

Die American Society for Clinical Pharmacology and Therapeutics empfiehlt den Einsatz der *SLCO1B1*-Genotypisierung im Rahmen der Routine-Versorgung, da die Kenntnis des *SLCO1B1*-Genotyps Aufschluss über das Risiko-Nutzen-Verhältnis einer Statin-Therapie geben kann. Insbesondere in folgenden Situationen ist die Analyse empfohlen:

- vor Beginn einer hochdosierten Statin-Therapie
- vor Beginn einer normal dosierten Statin-Therapie bei gleichzeitiger Gabe von Cyclosporin, Methotrexat, Caspofungin, Amiodaron, Johanniskraut, Fibraten, einigen ACE-Hemmern sowie Angiotensin-II-Antagonisten
- bei Auftreten von muskulären Beschwerden unter einer laufenden Statin-Therapie
- bei Auftreten einer CK-Erhöhung unter einer laufenden Statin-Therapie
- bei ansonsten erhöhtem gleichzeitigem Myopathierisiko (Hyperthyreose, Alkoholkrankheit etc)

Testprinzip:

Die Genotypisierung erfolgt nach dem Prinzip der allelischen Diskriminierung mittels Realtime PCR unter Verwendung von unterschiedlich Fluoreszenz-markierten Sonden für Wildtyp- und Varianten-Allel.

Probenmaterial: 3 ml EDTA-Blut. Bei längeren Transportzeiten (>30 min) ist die Probenanlieferung bei 4-8°C erforderlich (nicht frieren!). Zur Durchführung dieser Analyse ist keine Einverständniserklärung erforderlich!

Anforderung: Bei manueller Anforderung im Feld *Zusatzanalytik* „SLCO1B1-Genotypisierung“ vermerken oder online unter „SLCO1B1-Genotypisierung“ anfordern.


Bei Rückfragen: Tel.: 81590 (Isabella Staubmann), 81173 (Dr. Loacker), 82549 (Prof. Weigel)

Dauer der Untersuchung: max. 1 Woche nach Probeneingang.


Für weitere Fragen stehen wir gerne zur Verfügung



Ap. Univ. Prof. Dr. Günter Weigel



Mag. pharm. Dr. Gerhard Speer
Direktor der Anstaltsapotheke



Dr. Lorin J. Loacker



Univ. Prof. Dr. Andrea Griesmacher

Innsbruck, im Juli 2012

Literatur:

- [1] Niemi et al. Organic anion transporting polypeptide 1B1: a genetically polymorphic transporter of major importance for hepatic drug uptake. *Pharmacol Rev.* 2011 Mar;63(1):157-81.
- [2] Hagenbuch et al. Organic anion transporting polypeptides of the OATP/SLC21 family: phylogenetic classification as OATP/SLCO superfamily, new nomenclature and molecular/functional properties. *Pflugers Arch.* 2004 Feb;447(5):653-65.
- [3] Thompson et al. An association study of 43 SNPs in 16 candidate genes with atorvastatin response. *Pharmacogenomics J.* 2005;5(6):352-8.
- [4] SEARCH Collaborative Group. SLCO1B1 Variants and Statin-Induced Myopathy - A Genomewide Study. *N Engl J Med.* 2008 Aug 21;359(8):789-99.
- [5] Wilke et al. The Clinical Pharmacogenomics Implementation Consortium: CPIC Guideline for SLCO1B1 and Simvastatin-Induced Myopathy. *Clin Pharmacol Ther.* 2012 Jul;92(1):112-7. doi: 10.1038/clpt.2012.57.
- [6] Becquemont et al. Practical recommendations for pharmacogenomics-based prescription: 2010 ESF-UB Conference on Pharmacogenetics and Pharmacogenomics. *Pharmacogenomics.* 2011 Jan;12(1):113-24.
- [7] Akao et al. Genetic variation at the SLCO1B1 gene locus and low density lipoprotein cholesterol lowering response to pravastatin in the elderly. *Atherosclerosis.* 2012 Feb;220(2):413-7.