

Farmakogenetisk analys kan avslöja risk för statinbiverkningar

DANIEL GARWICZ, med dr, specialistläkare
daniel.garwicz@medsci.uu.se
MIA WADELIUS, docent, överlä-

kare; båda Klinisk kemi och farmakologi, Akademiska sjukhuset, Uppsala

Hämmare av hydroximetylglutaryl-koenzym A-reduktas (HMG-CoA-reduktashämmare), statiner, används för behandling av förhöjda blodfetter och som sekundärprevention vid kardiovaskulära sjukdomar som hjärtinfarkt och ischemisk stroke. De preparat som är tillgängliga i dag är simvastatin, pravastatin, fluvastatin, atorvastatin och rosuvastatin [1]. Cerivastatin är avregistrerat [1]; det drogs in från den svenska marknaden 2001 på grund av rapporterade dödsfall sekundära till rabdomyolys och njursvikt. Under 2009 fick ca 370 000 kvinnor och 438 000 män i Sverige recept ur gruppen kolesterol- och triglyceridsänkande medel (ATC-kod C10A). Enbart läkemedlet simvastatin förskrevs i 72,5 miljoner definierade dygnsdoser (DDD) för kvinnor och i 95,7 miljoner för män [2].

Muskelbiverkningar vanliga

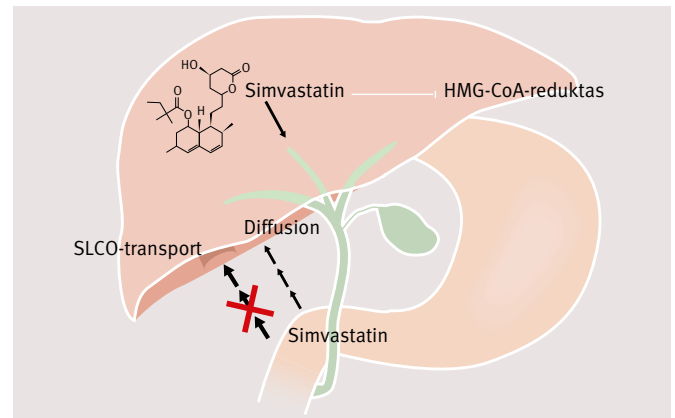
Symtom från musklerna är vanliga vid behandling med statiner [3]. Svårare besvär i form av myopati kännetecknas av muskelsmär, muskelömheter eller muskelsvaghet i kombination med förhöjda nivåer av kreatinkinasa (CK) i plasma eller serum. Kreatinkinasa, ett intracellulärt enzym som huvudsakligen finns i muskelceller, läcker ut i samband med muskelskada av olika genes. För att kallas myopati krävs vanligtvis en stegring av CK till tio gånger den normala övre referensgränsen, men det finns ingen internationellt vedertagen definition av begreppet statinmyopati [4]. Risken för svåra muskelbiverkningar är dosrelaterad, och upp till 0,5 procent av statinbehandlade patienter drabbas [5]. Risken ökar då statiner ges tillsammans med läkemedel som hämmar deras nedbrytning och vid kombinationsbehandling med andra blodfettssänkande läkemedel, såsom fibrater och nikotinsyra [3].

I sällsynta fall utvecklas rabdomyolys med förhöjda myoglobinnivåer i plasma och urin samt ibland akut njursvikt. Patofysiologin bakom njursvikten är komplex och innefattar sannolikt både utfällning av myoglobin i njurtubuli och vaso-konstriktion till följd av minskad cirkulerande plasmavolym på grund av vätskeansamling i skadad muskulatur [6].

Flera faktorer, såsom genetiska varianter, behandling med läkemedel som påverkar statinmetabolismen, hög ålder, sjukdomar (nedsatt lever- och njurfunktion, obehandlad hypotyreos, muskelsjukdom, multiorgansjukdom), kvinnligt kön, större kirurgiskt ingrepp eller trauma, kraftig fysisk aktivitet, infektioner och stort intag av grapefruktjuice, har uppgetts öka risken för statininducerad myopati [3, 4].

Genvarianten SLCO1B1*5 och simvastatinutlöst myopati

Sambandet mellan svåra muskelbiverkningar och en variant av genen SLCO1B1 (solute-carrier organic anion transporter family, member 1B1; RefSeq: NM_006446) upptäcktes i en studie på simvastatin [7]. Genen, som är lokaliserad på kromosom 12p12, kodar för ett transportprotein som deltar i aktivt upptag av bl a statin och bilirubin i levern. Bland nordeuropéer är ca 30 procent bärare av en variant i exon 6 (rs4149056, även kallad c.521T>C eller *5), som ändrar aminosyrasekven-



Figur 1. Organisk anjontransporterande polypeptid 1B1 (OATP1B1), som kodas av genen SLCO1B1 och som uttrycks på sinusoidalmembranet i hepatocyter, medierar upptag av endogena ämnen (t ex okonjugerat bilirubin) och vissa läkemedel i levern. Homozygota bärare av genvarianten SLCO1B1-rs4149056 (*5) exponeras för drygt tre gånger högre nivåer av den aktiva metaboliten simvastatinsyra än personer som helt saknar rs4149056. Detta ökar risken för dosberoende muskelrelaterade biverkningar. Statiner omsätts på olika sätt, och mutationens betydelse varierar därför. SLCO1B1-genotypen uppges t ex ha ingen eller mycket liten effekt på farmakokinetiken hos fluvastatin. En hypotes är att fluvastatin kan penetrera hepatocyternas plasmamembran via passiv diffusion eller att andra transportörer än OATP1B1 medierar läkemedlets upptag i levern.

sen (Val174Ala) och påverkar proteinets funktion [8]. Denna genvariant ökar exponeringen för vissa statiner på grund av lägre upptag i levern [9] (Figur 1). Den största effekten ses för simvastatinsyra, den aktiva metaboliten av simvastatin, hos personer som är homozygota för *5 [10, 11]. Bärare av *5 har också ökad risk för svåra muskelbiverkningar av framför allt simvastatin [7]. Risken är särskilt hög hos de 2 procent som är homozygota för varianten *5 [7]. Mer än 60 procent av statinutlösta myopatifall tros bero på denna genvariant [7].

Statiner omsätts på olika sätt, varför mutationens betydelse varierar beroende på vilken statin som används. Fluvastatin, pravastatin, simvastatin, atorvastatin och rosuvastatin har studerats hos friska försökspersoner. Den största effekten av SLCO1B1-genotyp sågs för simvastatinsyra med en 3,2-faldig ökning av AUC (area under kurvan) hos homozygota bärare av rs4149056. SLCO1B1 påverkade i sjunkande ordning AUC för atorvastatin, pravastatin och rosuvastatin men påverkade inte fluvastatin i nämnvärd grad, varför indikation saknas för

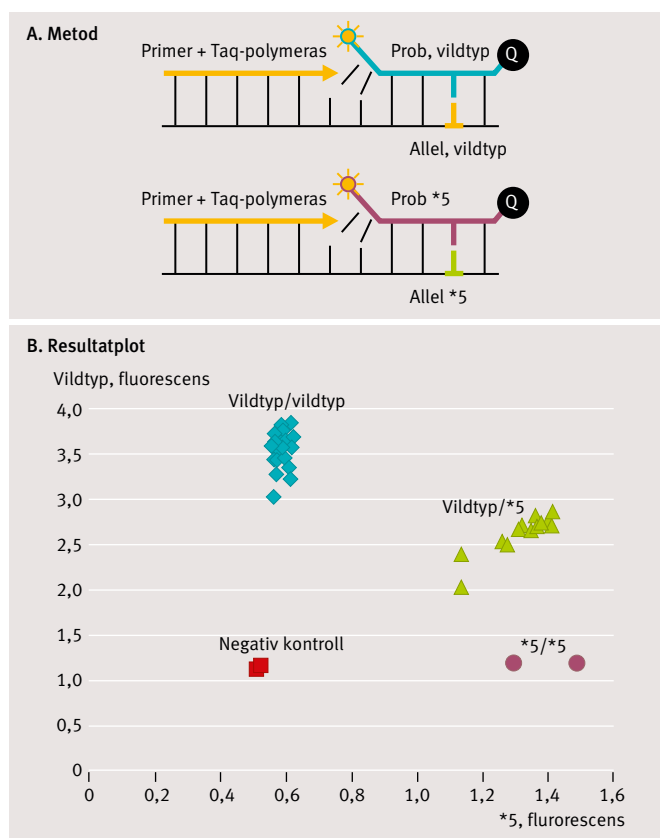
SAMMANFATTAT

Mer än var tionde vuxen i Sverige behandlas med statiner.

Muskelsvaghet, -trötthet och -värk är kända biverkningar. I sällsynta fall ses rabdomyolys, som kan leda till akut njursvikt och någon gång dödsfall.

Statiner kemiska egenskaper och serumkoncentration påverkar risken för allvarliga biverk-

ningar. Serumkoncentrationen beror på dos och på patientens förmåga att omsätta läkemedlet. **Akademiska sjukhuset** har som första svenska sjukhus infört analys av en genetisk variant (SLCO1B1*5) som kan förutsäga ökad risk för sällsynta, allvarliga muskelbiverkningar vid statinbehandling.



Figur 2. Metod för analys av SLCO1B1 och resultatplott. Genotypen SLCO1B1 analyseras med realtids-PCR med alleldiskriminering (A). Först extraheras DNA från leukocyter i helblod. Sedan mångfaldigas DNA-fragment med hjälp av PCR. I reaktionen finns samtidigt allelspecifika fluorescensmärkta prober. De två proverna är märkta med olika färger. Den ena hybridiserar till den vanliga allelen och den andra till variantallelen. Proberna klyvs i DNA-replikationsprocessen, varvid de börjar fluorescera. Genom att mäta fluorescensens färgspektrum kan man avgöra patientens genotyp (B), där röda fyrkanter = negativa kontroller, blå romber = vildtyp (normala), gröna trianglar = heterozygota för SLCO1B1*5 och vinröda cirklar = homozygota för SLCO1B1*5. De homozygota har störst risk för biverkningar av simvastatin. För analysen används kommersiellt tillgängliga reagens.

SLCO1B1-genotypning vid fluvastatinbehandling [12, 13].

Cytokrom P450 (CYP)-enzymer är viktiga för metabolismen av flertalet statiner, med undantag av pravastatin. Detta är särskilt viktigt att tänka på hos patienter som medicinerar med potentia CYP-hämmare. Statinerna utsöndras i varierande grad via gallen eller njurarna. För en utförligare genom-

gång av specifika statiners metabolism hänvisas till mer specialiserad litteratur och Fass [1].

Rekommendationer, indikationer och analysbeställning

Generella rekommendationer om genotypning av SLCO1B1 inför statinbehandling i Sverige saknas. Föreslagna indikationer för analysen är:

- Farmakogenetisk analys inför planerad högdos statinbehandling (>20 mg simvastatin, atorvastatin eller rosuvastatin eller >40 mg pravastatin).
- Medicinering med interagerande läkemedel.
- Försämrad utsöndring av läkemedlet via lever eller njurar.
- Andra potentiella riskfaktorer för statininducerad myopati, särskilt hos en multisjuk patient.
- Utredning av myopati eller rabdomyolys hos en statinbehandlad patient.

Analysen kan beställas på pappersremiss från Akademiska sjukhuset (<http://www.genotypning.se>). Figur 2 visar analysmetoden.

Beräkning av nyttan av genotypning

Ett fall av statinintolerans kan undvikas om nio personer som ska behandlas med ≥ 40 mg simvastatin genotypas för SLCO1B1*5 [8]. För att undvika ett fall av sällsynt, allvarlig muskelbiverkan på grund av SLCO1B1*5 krävs dock att betydligt fler genotypas före insättning av simvastatin. För att undvika ett allvarligt fall skulle man teoretiskt sett behöva genotypa ca 5 700 patienter. Detta antal baseras på att en av 3 400 statinpatienter beräknas få en mycket allvarlig muskelbiverkan [14] och att SLCO1B1 orsakar ca 60 procent av fallen av allvarlig myopati [7].

I dagsläget bedöms det inte vara nödvändigt att SLCO1B1-genotypa alla patienter som statinbehandlas. Risken för muskelbiverkningar är störst under det första året och vid samtida kliniska riskfaktorer [15]. Därför föreslås att enbart patienter med flera riskfaktorer genotypas för SLCO1B1 vid insättning av statiner.

Under år 2009 påbörjades statinbehandling för ca 108 000 personer i Sverige [16]. Om ca 5 procent av dessa, med högst klinisk risk för myopati, skulle genotypas skulle man i teorin kunna förhindra 1 fall av sällsynt, allvarlig muskelbiverkan, 9–10 fall av myopati och ca 600 fall av statinintolerans per år. Pågående studier och framtida utvärderingar kommer att bringa större klarhet i SLCO1B1-genotypningens prediktiva och preventiva värde.

■ *Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.*

REFERENSER

1. Fass. Förteckning över humanläkemedel. Läkemedelsindustriföreningen. Citerat 13 april 2012. <http://www.fass.se/LIF/home/index.jsp?UserTypeID=0>.
2. Läkemedel – statistik för år 2009. Stockholm: Socialstyrelsen; 2010.
3. Sathasivam S, Lecky B. Statin induced myopathy. *BMJ*. 2008;337:1159–62.
4. Joy TR, Hegele RA. Narrative review: statin-related myopathy. *Ann Intern Med*. 2009;150:858–68.
5. Vladutiu GD. Genetic predisposition to statin myopathy. *Curr Opin Rheumatol*. 2008;20:648–55.
6. Bosch X, Poch E, Grau JM. Rhabdomyolysis and acute kidney injury. *N Engl J Med*. 2009;361:62–72.
7. SEARCH Collaborative Group, Link E, Parish S, Armitage J, et al. SLCO1B1 variants and statin-induced myopathy – a genome-wide study. *New Engl J Med* 2008;359:789–99.
8. Donnelly LA, Doney AS, Tavendale R, et al. Common nonsynonymous substitutions in SLCO1B1 predispose to statin intolerance in routinely treated individuals with type 2 diabetes: a go-DARTS study. *Clin Pharmacol Ther*. 2011;89:210–6.
9. Niemi M. Transporter pharmacogenetics and statin toxicity. *Clin Pharmacol Ther*. 2010;87:130–3.
10. Pasanen MK, Neuvonen M, Neuvonen PJ, et al. SLCO1B1 polymorphism markedly affects the pharmacokinetics of simvastatin acid. *Pharmacogenet Genomics*. 2006;16:873–9.
11. Voora D, Shah SH, Spasojevic I, et al. The SLCO1B1*5 genetic variant is associated with statin-induced side effects. *J Am Coll Cardiol*. 2009;54:1609–16.
12. Niemi M, Pasanen MK, Neuvonen PJ. SLCO1B1 polymorphism and sex affect the pharmacokinetics of pravastatin but not fluvastatin. *Clin Pharmacol Ther*. 2006;80(4):356–66.
13. Niemi M, Pasanen MK, Neuvonen PJ. Organic anion transporting polypeptide 1B1: a genetically polymorphic transporter of major importance for hepatic drug uptake. *Pharmacol Rev*. 2011;63:157–81.
14. Silva MA, Swanson AC, Gandhi PJ, et al. Statin-related adverse events: a meta-analysis. *Clin Ther*. 2006;28:26–35.
15. Molokhia M, McKeigue P, Curcin V, et al. Statin induced myopathy and myalgia: time trend analysis and comparison of risk associated with statin class from 1991–2006. *PLoS One*. 2008;3:e2522.
16. Hjemdahl P, Allhammar A, Heaton C, et al. SBU bör utreda vad som är en evidensbaserad och kostnads-effektiv statinanvändning. *Läkartidningen*. 2009;106:1992–4.

■ SUMMARY. Pharmacogenetic analysis can predict adverse effects of statins

Inhibitors of 3-hydroxy-3-methyl-glutaryl-coenzyme A (HMG-CoA) reductase (statins) are widely prescribed for the primary prevention of lipid disorders and secondary prevention of cardiovascular diseases, such as myocardial infarction and ischemic stroke. Rare serious adverse effects, including myopathy and rhabdomyolysis that may lead to kidney failure and death, can be predicted by genotyping a common variant of the gene *SLCO1B1* (rs4149056, also denominated *SLCO1B1*5*). *SLCO1B1* encodes the organic anion-transporting polypeptide 1B1 (OATP1B1) that is important for the hepatic uptake of many statins. Akademiska sjukhuset in Uppsala is the first Swedish University Hospital to provide genotyping of *SLCO1B1*5* to predict the risk of and investigate statin-induced myopathy.