

Co-Enzym Q10 – sinnvolle oder gar notwendige Ergänzung bei Statintherapie?

Markus-Peter Look

Schlüsselwörter: Coenzym Q10, Statine, Nebenwirkungen, Myopathie, Q10/Statin-Kombinationstherapie

Frederick Crane isolierte 1957 eine gelbliche Substanz aus Herzmuskelzellen, die – so nahm er an – etwas mit dem Energiestoffwechsel zu tun haben musste. Kurz darauf entschlüsselte Karl Folkers vom Institut für Biomedizinische Forschung der Universität von Texas die chemische Formel jener gelben Kristalle und nannte sie Co-Enzym Q10 (Q10). Folkers erhielt später mehrere Ehrungen wie die Priestley Medaille (1986), eine der höchsten Auszeichnungen der Amerikanischen Chemischen Gesellschaft, und 1990 die President's National Medal of Science. Zuvor hatte Peter Mitchell im Jahr 1978 für die Formulierung der chemo-osmotischen Theorie zur Aufklärung des biologischen Energietransfers inklusive der Rolle von Q10 bereits den Nobelpreis für Chemie erhalten.

Vielfältiger Einsatz von Q10

Durch seine Chinonringstruktur ist Q10 besonders gut in der Lage, je Beschaffenheit des umgebenden Milieus, Elektronen und Protonen aufzunehmen und wieder abzugeben. Q10 ist integraler Bestandteil der in den Mitochondrien lokalisierten oxidativen Phosphorylierung, jener Endstrecke in der aus Nahrungsmittelenergie Stoffwechselenergie, ATP, generiert wird. Die nötigen Reduktionsäquivalente NADH und FADH stammen aus dem vorgeschalteten Intermediärstoffwechsel (Zitratzyklus). ATP ist primärer Energielieferant für Muskelkontraktion, Aufrechterhaltung von Ionengradienten und vieles andere mehr.

In der Atmungskette kann Q10 durch keine andere Substanz ersetzt werden. Der aerobe Stoffwechsel ist deshalb unmittelbar auf eine ausreichende Menge Q10 angewiesen.

Zusätzlich fungiert es als Antioxidans im LDL-Partikel, ist involviert in die zytosolische Glykolyse und wichtig für den Erhalt der Fluidität von Biomembranen. Die höchsten Q10 Konzentrationen finden sich in Organen mit hohem Energiebedarf, zum Beispiel im Herzmuskelgewebe. Niedrige Gewebe- und Serumspiegel sind mit degenerativen Erkrankungen und per se mit höherem Alter assoziiert [1].

Auch zur Behandlung von Herzinsuffizienz wird Q10 seit längerem empfohlen. Die ältesten publizierten Studien datieren aus den 1960er Jahren und stammen aus Japan [2]. Seither erschienen zahlreiche klinische Studien unterschiedlicher Güte, die in der Summe einen positiven Effekt auf die kardiale Auswurfleistung, den enddiastolischen Volumenindex, Häufigkeit von Lungenödem und anderen Stigmata des kongestiven Herzversagens erkennen lassen [3]. Neuere Studien haben zudem einen positiven Effekt einer Q10 Gabe bei Morbus Parkinson [4] und Hypertonie [5] gezeigt.

Aufgrund seiner biochemischen Herkunft – die Q10 de-novo Synthese läuft ebenso, wie die von Cholesterin über die Hydroxamethylglutaryl-CoA Reduktase – steht Q10 seit einigen Jahren im Mittelpunkt einer Debatte [6]: Es wurde die Sorge vorgetragen, dass es unter Langzeit- und Hochdosis-Statintherapie zu einer Beeinträchtigung der Q10 Homöostase, mit negativen Effekten für die behandelten Personen kommt [7].

Man mag deduktiv aus der erfolgreichen Reduktion einzelner und kombinierter kardiovaskulärer Endpunkte, die bei Risikopatienten in den großen Statin-Trials erreicht wurde, schließen, dass dies in Summa keine fulminant negativen Auswirkungen hat. Mehr noch, an anderer Stelle befürchtet man, dass Warnungen vor Q10 Depletion durch Statine Personen von deren Einnahme abhält und dadurch Risiken erzeugt würden [9].

Andererseits, was charakterisiert jene Patienten, die unter Statintherapie unerwünschte Nebenwirkungen wie Rhabdo-

Zusammenfassung: Was charakterisiert jene Patienten, die unter Statintherapie unerwünschte Nebenwirkungen, wie Rhabdomyolyse, Myopathie, Transaminasenanstieg oder neurologische Probleme entwickeln? Gibt es Optionen das Risiko für tolerierbare oder auch gefährliche Statin-Nebenwirkungen zu reduzieren, oder sogar den Erfolg einer Statin-Therapie durch anseitsstellen weiterer Substanzen noch zu verbessern? Wichtige Fragen, die leider noch nicht durch entsprechende Studien beantwortet wurden. Es muss daher gegenwärtig zur Frage Q-10 bei Statintherapie im Einzelfall entschieden werden.

myolyse, Myopathie, Transaminasenanstieg oder neurologische Probleme entwickeln [10], und gibt es Optionen, das Risiko für tolerierbare oder auch gefährliche Statinnebenwirkungen zu reduzieren, oder sogar den Erfolg einer Statintherapie durch das Beiseitstellen weiterer Substanzen noch zu verbessern?

Wichtige Fragen – beträgt doch die Abbrecherquote während der so genannten run-in Phasen der großen Statin-studien zwischen 7-10 %. Bei der PROVE-IT Studie wurden beispielsweise in dieser Vorstudienphase unter der – notabene – Niedrig-Dosis von 10 mg Atorvastatin 827 von 10 830 Teilnehmern wegen Nebenwirkungen ausgeschlossen.

Die Diskontinuitätsraten für fünf Jahre rangieren unter Studienbedingungen zwischen 6-30 % und sind in der klinischen Praxis wesentlich höher. In den USA sind geschätzt nach sechs Monaten noch 50 % und nach einem Jahr noch 30-40 % der Patienten compliant [11]. Demgegenüber wird der Ruf der Hardliner nach immer niedrigeren Zielwerten für die LDL Cholesterinkonzentration bei Risikopatienten immer lauter, und einmal begonnen wird eine Statintherapie immerhin als lebenslange Maßnahme eingestuft.

Muskelbeschwerden unter Statintherapie

Eine neue im März 2005 auf dem American College of Cardiology, Orlando USA (ACC), vorgestellte PRIMO-Studie (Prédiction du Risque Musculaire en Observationnel), untersuchte 7 924 Patienten, die in Praxen mit Statinen behandelt wurden [12]. Es handelt sich um die erste, groß angelegte Beobachtungsuntersuchung, die die Risikofaktoren für leichte bis mittelschwere Muskelbeschwerden unter Statinen in einer nicht spezifisch ausgewählten Population untersuchte. Sie zeigte, dass leichte bis mittelschwere Muskelsymptome möglicherweise häufiger auftreten und das Alltagsleben der Patienten stärker beeinträchtigen als bisher vermutet wurde.

Von den 7 924 in die Studie eingeschlossenen Patienten berichteten 10,5 % über Muskelbeschwerden. Etwa 40 % der 832 Patienten, die über Muskelsymptome klagten, benötigten schmerzstillende Mittel, 38 % gaben an, dass ihre Beschwerden selbst bescheidene Kraftanstrengungen im Tagesablauf verhinderten und 4 % der betroffenen Patienten erlitten einen Zusammenbruch ihres Alltagslebens (Bettlägerigkeit oder Arbeitsunfähigkeit) aufgrund von Muskelschmerzen.

In diesem Zusammenhang ist eine weitere Studie, die auf dem ACC vorgestellt wurde, von Interesse. Darin wurden 41 Patienten, die unter Statintherapie myopathische Beschwerden entwickelten, randomisiert entweder mit 100 mg Co-Enzym Q10 (21 Patienten), oder 400 IE Vitamin E (20 Patienten) therapiert. Zu Beginn und nach 30 Tagen wurde mittels eines standardisierten Fragebogens (Score von 0-10) die Intensität der myopathischen Schmerzen erfasst. Die verabreichte Statindosis blieb unverändert. Nach 30 Tagen war der Schmerz-Score in der Vitamine E Gruppe von $3,9 \pm 2,2$ auf $4,4 \pm 2,8$ leicht an gestiegen (nicht signifikant), während er in der Q10 Gruppe von $6,2 \pm 1,7$ auf $3,1 \pm 2,2$ signifikant abgefallen war ($p < 0,001$). In absoluten Zahlen ausgedrückt verbesserten sich im Schmerz-Score drei der 20 Patienten in der Vitamin E Gruppe und immerhin 18 der 21 mit Q10 behandelten ($p < 0,001$). Es fanden sich keine signifikanten Änderungen der Kreatinkinase-Aktivität oder der Cholesterinkonzentrationen. Interessant an dieser Stelle: die Kreatinkinase-Aktivität war nicht mit der Intensität der myopathischen Beschwerden korreliert [13]. Q10 – wirksam bei Statin-assoziiertes Myopathie und eventuell bei weiteren Statinnebenwirkungen? Plausibel wäre es.

Kritisch zu bewerten an der Studie sind der etwas höhere Ausgangswert des Schmerz-Scores in der Q10-Gruppe und die sich daraus ergebende Frage nach der statistischen Power, sowie das Fehlen eines echten Placebo-Arms, wenngleich hier das Vitamin E diesem Zweck nahe kommt.

Es bleibt abzuwarten, ob und wann die Arbeit von Patricia Kelly et al., New York, in einem Peer Review Journal publiziert wird und weitere Arbeitsgruppen die Resultate in größeren Studien bestätigen. Denn, die Diskrepanz in Dauer und Teilnehmerzahl zwischen dieser Kleinststudie und den großen Statin-Trials ist schwindelerregend, und es bleibt schon ein Enigma für den informierten Leser, warum die Q10/Statin-Frage nicht schon längst rigoros durch randomisierte prospektive Interventionsstudien großen Stils beantwortet wurde. Dazu hätte es lediglich eines Vergleiches Statin-Mono-

versus Statin-Q10 versus Placebo bedurft. Mit der Kombination von Simvastatin mit Niacin [14] und der Kombitherapie Simvastatin/Ezetimib [15] finden sich durchaus Beispiele für große Studien, in denen Synergieeffekte durch Co-Administration weiterer Pharmazeutika zu Statinen untersucht wurden; warum bisher nicht für Q10? Man hatte schließlich über 20 Jahre Zeit dazu.

So mag gegenwärtig zur Frage Q10/Statine die grundsätzliche Äußerung eines Vertreters der Cochrane Foundation gelten: „Evidence based medicine (EBM) ist auch nicht auf randomisierte, kontrollierte Studien und Metaanalysen begrenzt. Sie beinhaltet die Suche nach der jeweils besten wissenschaftlichen Evidenz zur Beantwortung der klinischen Fragestellung. Falls keine kontrollierte Studie für die besondere Situation unseres Patienten durchgeführt wurde, müssen wir die nächstbeste externe Evidenz finden und berücksichtigen!“ [16].

Kollegen in der Praxis wären demnach berechtigt, eigenständig zu entscheiden, ob ihnen die kleine Studie von Kelly, weitere publizierte Q10 Studien und die plausiblen theoretischen Überlegungen bereits ausreichen, um bei Myopathie unter Statinen einen Therapieversuch mit Q10 vorzunehmen.

Literatur

1. Crane FL: Biochemical functions of coenzyme Q10. J Am Coll Nutr 2001; 20: 591-8.
2. Yamamura Y: Clinical use of coenzyme Q for treatment of cardiovascular disease. Jpn Circ J 1967; 31: 168.
3. Rosenfeldt FL, Pepe S, Linnane A et al.: Coenzyme Q10 protects the aging heart against stress: studies in rats, human tissues, and patients. Ann N Y Acad Sci 2002; 959: 355-9; discussion 463-5.
4. Muller T, Buttner T, Gholipour AF, Kuhn W: Coenzyme Q10 supplementation provides mild symptomatic benefit in patients with Parkinson's disease. Neurosci Lett 2003; 341: 201-4.
5. Burke BE, Neuenschwander R, Olson RD: Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of coenzyme Q10 in isolated systolic hypertension. South Med J 2001; 94: 1112-7.
6. Look MP: Ist die Depletion von Ubiquinon (Co-Enzym Q10) ein kritischer Faktor bei Therapie mit Statinen? Arzneiverordnung in der Praxis 2004; 31: 64-5.
7. Langsjoen PH, Langsjoen AM: The clinical use of HMG CoA-reductase inhibitors and the associated depletion of coenzyme Q10. A review of animal and human publications. Biofactors 2003; 18(1-4): 101-11.

8. Silver MA, Langsjoen PH, Szabo S et al.: Statin cardiomyopathy? A potential role for Co-Enzyme Q10 therapy for statin-induced changes in diastolic LV performance: description of a clinical protocol. Biofactors 2003; 18(1-4): 125-7.
9. Ellis CJ, Scott R: Statins and coenzyme Q10. Lancet 2003; 361: 1134-5.
10. Sacher J, Weigl L, Werner M et al.: Delineation of myotoxicity induced by HMG-COA-reductase-inhibitors in human skeletal muscle cells. J Pharmacol Exp Ther 2005. In press.
11. Anonymus X: Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) Final Report. Circulation 2002; 106: 3359-66.
12. Bruckert E et al.: Prédiction du Risque Musculaire en Observational (PRIMO) Study. J Am Coll Cardiol 2005; 45: Suppl. A 412.
13. Kelly P: Coenzyme Q10 improves myopathic pain in statin-treated patients. J Am C C 2005; Feb 1: A1001/117.
14. Zhao XQ, Morse JS, Dowdy AA et al.: Safety and tolerability of simvastatin plus niacin in patients with coronary artery disease and low high-density lipoprotein cholesterol (The HDL Atherosclerosis Treatment Study). Am J Cardiol 2004; 93: 307-12.
15. Toth PP, Davidson MH: Simvastatin plus ezetimibe: combination therapy for the management of dyslipidaemia. Expert Opin Pharmacother 2005; 6: 131-9.
16. Sackett DL. Was ist Evidenz-basierte Medizin und was nicht? Münch Med Wschr 1997; 139: 644-5.



Dr. med. Markus-Peter Look, Internist
 Geboren 1964, von 1992-2001 wissenschaftlicher Mitarbeiter an der medizinischen Klinik I der Universität Bonn. Forschungsschwerpunkte: Die Antioxidantien: Vitamin E, Selen und Acetylcystein bei Hepatitis C und HIV-Erkrankung - Homocystein, Methionin Transsulfurierung, B-Vitamin-Stoffwechsel - Tryptophanstoffwechsel bei Leberzirrhose und HIV-Infektion. Aktuelle Tätigkeiten: Seit 2001 niedergelassen in privater Sprechstunde Innere Medizin/Anti Aging in Bonn – Industrieberatung – Vorträge.
 Clemens-August-Straße 39, 53115 Bonn
 Tel.: +49 228 2422101, Fax: +49 228 2422101
 E-Mail: drlook@drlook.de
 Internet: www.drlook.de



Thea M.

Warum sie Alltagsprobleme neuerdings wieder schnell im Griff hat.

(Zwei Monate vorher machte sie bei ihrem Arzt eine **Medivitan® N** Aufbaukur.)



So wertvoll kann IGeLn sein

Medivitan®N. Zusammensetzung: 4 ml Injektionslösung I enthalten: Arzneilich wirksame Bestandteile: Hydroxocobalamin 1mg; Pyridoxinhydrochlorid 5 mg, als Lokalanästhetikum Lidocainhydrochlorid H2O-frei 24 mg. 1 ml Injektionslösung II enthält: Folsäure, Mononatriumsalz 1,1 mg. Sonstige Bestandteile (Injektionslösung I und II): Wasser für Injektionszwecke. **Anwendungsgebiete:** Zur Therapie und Prophylaxe von Vitamin B6-, Vitamin B12- und Folsäure-Mangelzuständen, die nicht diätetisch ausgeglichen werden können, gekennzeichnet durch erhöhte Werte von Homocystein. Ein Mangel an Vitamin B6, B12 und Folsäure kann auftreten bei Fehl- und Mangelernährung, insbesondere im höheren Lebensalter oder im reduzierten Allgemeinzustand (z.B. Kachexie), bei mangelnder Resorption infolge atrophischer Gastritis, chronisch-entzündlicher Darmerkrankungen, Zustand nach Magen-Darmresektion, bei erhöhtem Bedarf, insbesondere während der Schwangerschaft und Stillzeit oder Kachexie oder Strahlen- oder Chemotherapie, bei erhöhtem Umsatz im Knochenmark bei chronischen Hämodialysen oder nach starken Blutverlusten. Nach Medikamenteneinnahme (von z.B. Antiepileptika, Theophyllin, Thiaziden, Folsäure-Antagonisten, oralen Kontrazeptiva) oder Alkoholabusus. Der Mangel an Vitamin B6, Vitamin B12 und Folsäure führt zu neurologischen und psychiatrischen Störungen, insbesondere Nervosität, Schlaflosigkeit, Depressionen, Gedächtnisstörungen, Neuritiden. Störungen in der Hämatopoese (hyperchrome, megaloblastische, makrozytäre Anämie), erhöhten Werten von Homocystein. Erhöhtes Homocystein gilt als einer der Risikofaktoren für Thrombose und Arteriosklerose und ist neurotoxisch. Im C1-Stoffwechsel (Methylgruppen) führen Vitamin B6-, Vitamin B12- und Folsäure-abhängige Reaktionen zum Abbau von Homocystein. **Gegenanzeigen:** Vorliegen einer entzündlichen Gewebsveränderung im Applikationsgebiet. Verdacht auf Folsäureüberempfindlichkeit, Überempfindlichkeiten gegen Lokalanästhetika vom Amid-Typ. **Nebenwirkungen:** In Einzelfällen wurde bei parenteraler Anwendung von Hydroxocobalamin über Akne, ekzematöse und urtikarielle Arzneimittelreaktionen, sowie über anaphylaktische bzw. anaphylaktoide Reaktionen berichtet. In Einzelfällen können allergische Überempfindlichkeitsreaktionen (Hautreaktionen, Urtikaria, Schockzustände) auf Folsäure oder auf Lidocain auftreten. Lidocain kann bei Überdosierung zu Krampfanfällen und Herzrhythmusstörungen führen. Gelegentlich kann es zu lokalen Unverträglichkeiten kommen. Folsäure kann in ganz seltenen Fällen und in hohen Dosen zu gastrointestinalen Störungen führen. **Wechselwirkungen:** Therapeutische Dosen von Pyridoxinhydrochlorid können die Wirkung von L-Dopa abschwächen. Es bestehen Wechselwirkungen mit INH, D-Penicillamin, Cyclosporin. Die Wirkungen von Folsäureantagonisten können durch Medivitan®N abgeschwächt bis aufgehoben werden. Die Metabolisierungsrate von Lidocain wird durch Morphin-ähnliche Analgetika verringert. Lidocain schwächt im Applikationsgebiet die Sulfonamidwirkung ab. **Dosierungsanleitung:** s. Gebrauchsinformation. **Darreichungsformen und Packungsgrößen:** 3 Fertigspritzen, 6 Fertigspritzen, 12 Fertigspritzen, 50 Fertigspritzen, 3 Doppelampullen, 6 Doppelampullen, 12 Doppelampullen, 48 Doppelampullen. Stand: 02/2004