

Ist die Depletion von Ubichinon (Coenzym Q₁₀) ein kritischer Faktor bei Therapie mit Statinen?

Langfassung des Artikels in *Arzneiverordnung in der Praxis* 2004; 31(3): 64–65.

Ein deutscher Generikahersteller wirbt dafür, seinen Lipidsenker vom Statintyp mit dem lipophilen Vitaminoid, Ubichinon (Coenzym Q₁₀) zu kombinieren. Die Empfehlung gründet auf dem gemeinsamen Syntheseweg des Cholesterins und des Q₁₀. Alle Statine hemmen durch Hemmung des Enzyms HMG-CoA-Reduktase neben der Cholesterinsynthese auch die Biosynthese von Q₁₀.

Ist die Kompromittierung der endogenen Q₁₀-Synthese ein kritischer Faktor unter Statintherapie? Die Überlegung ist prinzipiell plausibel. Als Atmungskettenferment ist Q₁₀ essentiell für die mitochondriale und extramitochondriale Energiebereitstellung. 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, wie z. B. im Herzmuskelgewebe. Niedrige Q₁₀-Gewebs- und Serumspiegel sind mit degenerativen Erkrankungen und *per se* mit höherem Alter assoziiert (1). In Vorhofbiopsien älterer Patienten, die anlässlich einer Bypass-Operation entnommen wurden, fanden australische Untersucher signifikant erniedrigte Q₁₀ Konzentrationen (2). In einem zweiten Schritt behandelte man in einer kontrollierten Studie 20 Patienten, die zur Bypass-OP oder kombiniert mit Klappenersatz vorgesehen waren, mit 100 mg Q₁₀ oder Placebo vor und führte die Q₁₀ Therapie für 30 Tage postoperativ weiter. Als Ergebnis fand sich ein Anstieg des myokardialen Q₁₀ Gehaltes, eine verbesserte Ejektionsfraktion (EF) sowie ein signifikant günstigerer postoperativer Verlauf in der mit Q₁₀ behandelten Gruppe.

Auch zur Therapie der Herzinsuffizienz wird Q₁₀ seit längerem empfohlen. Die ältesten publizierten Studien datieren aus den 1960er Jahren und stammen aus Japan (3). Seither erschienen zahlreiche klinische Studien unterschiedlicher Qualität, die in der Summe einen positiven Effekt auf die Auswurfleistung des Herzens, den enddiastolischen Volumenindex, auf die Häufigkeit von Lungenödemem und anderen Stigmata des kongestiven Herzversagens erkennen lassen (4). Neuere Studien haben zudem einen positiven Effekt einer Q₁₀ Gabe bei M. Parkinson (5;6) und Hypertonie (7) gezeigt.

Kritische Stimmen warnen seit längerem vor ungünstigen Langzeitfolgen durch Statine, insbesondere bei Patienten mit Herzinsuffizienz durch Verschlechterung der myokardialen Pumpfunktion. Die Statin-vermittelte Beeinträchtigung der endogenen Q₁₀ Synthese wird dabei als Hauptmechanismus angeführt. Die bis dato komplettesten Übersichten dazu finden

sich auf der Webseite der International Coenzyme Q₁₀ Association [<http://www.coenzymeq10.org/>] sowie in einer 2003 publizierten Arbeit von Langsjoen (8).

Interessanterweise enthält der gegenwärtige Anzeigentext für Lipitor® (Atorvastatin) sowie auch jener für das neue Statin, Crestor® (Rosuvastatin), in der kanadischen Ausgabe des *New England Journal of Medicine* tatsächlich den Hinweis, dass „...unter Atorvastatin/Rosuvastatin signifikante Abfälle des Serum Ubichinon (Coenzym Q₁₀)-Spiegels zu beobachten waren.“ Es heißt dort weiter: „Die klinische Signifikanz der Langzeitsuppression der Q₁₀ Synthese durch Statine“ sei noch nicht bekannt und es sei berichtet worden, dass „ein Abfall der myokardialen Q₁₀ Konzentration bei Patienten mit grenzwertigem kongestiven Herzversagen zur Verschlechterung der Herzfunktion führen kann“ (Übersetzung durch den Autor). Die Co-Administration von Q₁₀ zu Statinen wird im Anzeigentext jedoch nicht explizit empfohlen.

De facto ließ sich bereits im Jahr 1990 die Firma Merck die Q₁₀ Co-Administration zur Behandlung einer „HMG-CoA-Reduktasehemmer-verursachten Myopathie“ patentrechtlich schützen [US-Patentschriften 4,929,437 und 4,933,165; www.uspto.gov/]. Einer der Unterzeichner für Merck war Michael S. Brown (Dallas, TX), der zusammen mit Joseph L. Goldstein für seine Forschung zum LDL-Rezeptor 1985 den Nobelpreis für Medizin erhielt und der an der Entwicklung der Statine als neues Therapieprinzip einen signifikanten Anteil hatte.

Sollte also Q₁₀ *per se*, einen Nutzen bei der Therapie der myokardialen Pumpschwäche haben und, *vice versa*, kann *à la longue* die Suppression der endogenen Q₁₀ Synthese durch Statine Probleme verursachen? Wenn ja, ist dies vom Statintyp und/oder von der Dosis abhängig und kann Q₁₀ diese negative Wirkung kompensieren? Fragen, die logischen Überlegungen folgen.

Seit Beginn der Ära der Statine wurden mindestens fünfzehn Untersuchungen an Menschen, davon neun kontrollierte Studien, publiziert, die Statine im Hinblick auf Q₁₀ untersuchten. In acht der neun kontrollierten Studien fanden sich signifikante Beeinträchtigungen des Q₁₀-Status unter Statingabe (8). In einer Untersuchung an achtzig Patienten mit Hypercholesterinämie, die Statine erhielten, fand sich neben einem Abfall der Q₁₀ Serumkonzentration ein gleichzeitiger Anstieg der Laktat/Pyruvat-Ratio, verglichen zum Kontrollkollektiv. Dies wurde als mitochondriale Dysfunktion mit Beeinträchtigung der Energiebereitstellung durch Statine interpretiert (9). In der einzigen indifferenten jener acht Humanstudien wurden zwölf junge, normolipämische, gesunde Erwachsene für vier Wochen mit Atorvastatin oder Pravastatin behandelt, ohne dass sich die Q₁₀ Serumkonzentration verminderte. Die Autoren schließen

mit der (vorschnellen?) Aussage, dass Routine-Supplementierung mit Q_{10} unter Statintherapie daher nicht nötig sei (10).

Auch in Tierversuchen zeigten sich bei sechs verschiedenen Spezies dosisabhängig Q_{10} Depletion sowie deletäre biologische Effekte unter Statinen. Vorbehandlung mit Simvastatin, Atorvastatin und Cerivastatin verschlechterte etwa die Erholungsfähigkeit des Myokards im Reperusionsmodell am Hund (11). Zudem wurde die Beeinträchtigung der mitochondrialen Funktion durch Statine als grundsätzlicher Mechanismus experimentell belegt (12). Die negativen Effekte der Statine waren durch Vorbehandlung der Versuchstiere mit Q_{10} vermeidbar. Die tägliche Q_{10} Dosis, die zu einer signifikanten Steigerung des Q_{10} Serumspiegels führt, wird mit ca. 100 mg angegeben (1). Kürzlich konnte nochmals bestätigt werden, dass supplementiertes Q_{10} bei Patienten auch tatsächlich zu einer Steigerung der myokardialen Q_{10} -Konzentration führt (13).

Wenn also Statine eine subklinische Herzinsuffizienz induzieren können, oder aber eine bestehende verschlechtern, müsste dies klinisch wie auch an Parametern, wie dem linksventrikulären enddiastolisches Volumen, der EF, oder am Verlauf der Konzentration des Brain Natriuretic Peptide (BNP) zu erkennen sein. Patienten mit Herzinsuffizienz im Stadium NYHA III–IV wurden in den großen Statinstudien bisher lediglich *post hoc*, wie z. B. im Falle der 4S-Studie analysiert. Dabei ergab sich eine Reduktion der Mortalität bei Patienten mit Herzinsuffizienz, wenn sie durch Koronarinsuffizienz entstanden war. Insgesamt vermisst man jedoch große Endpunktstudien mit Statinen bei Herzinsuffizienzpatienten (14). Dennoch plädieren einige bereits für die Behandlung dieser Patientengruppe mit Statinen (15). Die Argumente des Für und Wider von Statinen bei Herzinsuffizienz wurden bereits im Jahr 2001 kundig zusammengefasst (16;17).

In einer relativ neuen Placebo-kontrollierten Studie, in der 51 Patienten mit idiopathischer dilatativer Kardiomyopathie mit Simvastatin in, *nota bene*, Niedrigdosen zwischen 5–10 mg/Tag behandelt wurden, stieg die kardiale EF nach einer Therapiedauer von 14 Wochen signifikant von im Mittel 34 ± 3 auf 41 ± 4 % an. Die Plasmakonzentration des BNP fiel ebenfalls signifikant ab (18). Daten zu Q_{10} fanden sich in der Studie nicht. Man vermutete, dass diese günstigen Effekte der Inhibierung proinflammatorischer Zytokine und anderen positiven Effekten auf das myokardiale Remodelling Simvastatin zuzuschreiben waren. Weitere in diesem Jahr publizierte Arbeiten zeigten ebenfalls einen potentiellen Nutzen bei Herzinsuffizienz durch Statine (19–21).

Widerlegen diese Arbeiten die kritischen Stimmen *in puncto* Herzinsuffizienz bereits, oder weisen sie lediglich darauf hin, dass die Wahrheit, wie so oft, in der Mitte liegt, dass also die Dosis der Statine, der präexistente Q_{10} Status der Patienten, sowie die Unterscheidung zwischen ischämisch bedingter Pumpschwäche und kongestivem Herzversagen ohne stattgehabte Infarzierung bei der Entscheidung mit Statinen zu therapieren berücksichtigt werden muss? Ältere Menschen haben nachgewiesenermaßen eine nachlassende Q_{10} *de novo*-Synthese und niedrigere Q_{10} Gewebskonzentrationen als jüngere Personen. Die Statin-induzierte Beeinträchtigung der mitochondrialen Energiebereitstellung mag also umso kritischer sein, je ausgeprägter ein präexistenter Q_{10} Mangel wäre (alte Menschen, Patienten mit Herzinsuffizienz) und je länger die Statintherapie andauert. Letzteres ist insofern wichtig, als dass zu kurze Beobachtungszeiten einen eventuellen negativen Effekt auf die myokardiale Funktion nicht erfassen. Es ist zudem beispielsweise nicht klar, ob der fatale Effekt des superpotenten Cerivastatin (Lipobay[®]) nicht etwa durch zu starke Q_{10} Depletion im Skelettmuskel (mit)verursacht worden war. Bei der Recherche zu diesem Beitrag wurden keine aussagefähigen Daten zum Q_{10} Status bei den „Lipobay[®]-Komplikationen“ gefunden (22). Im Rattenversuch jedoch zeigte eine aktuelle Studie, dass auch unter höheren Cerivastatin Dosen zwar histopathologisch nachweisbare Muskelschäden auftraten; diese jedoch nicht mit einer gravierenden Beeinträchtigung des Ubiquinon-Status (Q-9) der Tiere verknüpft waren (23).

Mittlerweile ist besonders in den USA und Kanada eine zunehmende Auseinandersetzung zwischen Statinkritikern und den vehementen Befürwortern einer immer offensiveren Statinanwendung zu beobachten. In einem Brief im renommierten Fachblatt *Lancet* beklagten sich etwa zwei Kollegen darüber, dass es aufgrund der Warnungen von Statinkritikern zunehmend zu Compliance-Problemen bei Personen käme, die dringend Statine bedürften (24) und zitieren dazu die Publikationen der International Coenzyme Q_{10} Association (25). Ebenso scharf argumentieren jedoch die Kritiker einer überbordenden Statinanwendung und beanstanden, dass Statine für immer mehr Indikationen lanciert werden (Kinder, Neurodegeneration, Primärprävention). Weitere Nebenwirkungen außer der besagten Beeinträchtigung der myokardialen Pumpkraft durch Statine werden berichtet, z. B. Gedächtnisstörungen (26) und evtl. substanzspezifisch Nierenschäden durch Rosuvastatin (27).

Vor diesem Hintergrund ist es äußerst bemerkenswert, dass die Zahl der veröffentlichten Patienten/Kontroll-Subsets in den neun publizierten kontrollierten Studien zur Frage Q_{10} /Statindepletion um mehrere Größenordnungen unter jener liegt, die mittlerweile durch die großen Statinstudien generiert wurden. Zum kongestiven Herzversagen und Q_{10} liegen, unabhängig von der Statindiskussion, nach Langsjoen (8) bis 2002 39 publizierte Studien mit zusammen 4.498 Patienten vor. Die fünf größten Statinstudien zur kardiovaskulären Primär-

prävention (PROSPER, ASCOT-LLA, AFCAP, WOSCOP, ALLHAT-LLT) umfassen dagegen bereits 39.664 Teilnehmer und die Heart Protection Study alleine umfasste 20.536 Teilnehmer.

Gibt es noch weitere Mechanismen, die neben der Q₁₀-Hypothese die unerwünschten Nebenwirkungen von Statinen erklären können? Ein erst kürzlich im *Lancet* publiziertes Hypothesen-Papier lenkt den Blick auf einen weiteren von Statinen beeinflussten Stoffwechselweg. Die Autoren postulieren, dass Statine mit der enzymatischen Isopentylierung von Selenocystein-tRNA interferieren und dadurch die Bildung wichtiger Selenoproteine (z. B. Selenoprotein N) hemmen (28). Die Autoren weisen darauf hin, daß Personen mit Statin-induzierter Myopathie ähnliche klinische und pathologische Zeichen aufweisen, wie Patienten mit ernstem Selenoprotein-Mangel. Verminderte Konzentrationen intakter maturer Selenocystein-tRNA unter Statinbelastung würden diese Hypothese erhärten.

Resümee

Q₁₀ hat als körpereigene, und daher nicht-patentierbare Substanz den Status eines rezeptfreien Nahrungsergänzungsmittels (NEM). Demzufolge wird es im weniger streng regulierten NEM-Sektor für vielerlei Anwendungsmöglichkeiten beworben. Die Nicht-Patentierbarkeit wird am ehesten auch der Grund sein, warum pharmazeutische Unternehmen wenig Interesse an Q₁₀ gezeigt haben. In Japan ist es eines der am häufigsten verordneten Arzneimittel. Warum Merck das besagte Anwendungspatent nicht ausübt, indem ein Q₁₀/Statin-Kombinationspräparat zur Prüfung angemeldet wird, bleibt ebenfalls unklar.

Legt man das (bedingt durch das Fehlen valider Studien) heute noch bestehende spekulative Element positiv im Sinne der Patienten aus, so mag man geneigt sein, die Q₁₀ Co-Administration bei Statintherapie in Betracht zu ziehen. Die Indizienkette dazu ist stabil:

1. biologische Plausibilität (mitochondriale Dysfunktion durch Q₁₀ Depletion würde die Rhabdomyolyse sowie neurologische Nebenwirkungen von Statinen gut erklären) (22),
2. die Q₁₀ Depletion durch Statine ist dosisabhängig,
3. Schutz vor Schäden durch Q₁₀ Vorbehandlung im Tierversuch und auch kasuistisch beim Menschen,
4. Q₁₀ besitzt bereits für sich genommen therapeutisches Potential für Herzerkrankungen und andere Gesundheitsstörungen.

Berücksichtigt man dagegen nur Untersuchungen allerhöchsten Evidenzgrades mit ausreichender statistischer Power, wird man, auch die Zusatzkosten im Blick, gegenwärtig nicht

zur breiten Q₁₀ Co-Administration unter Statintherapie raten (29). Da jedoch die angestrebten LDL-Zielkonzentrationen unter Statintherapie im Trend immer niedriger festgelegt werden und Schlagzeilen wie: „Die Atherosklerose ist besiegt – aber nur wenn die Statindosis hoch genug ist“ [S. Nissen, Investigator der REVERSAL-Studie in Cardio News 11/2003, S. 12], Konjunktur haben, sollte die Frage Q₁₀ bei Statintherapie im Sinne der Pharmakovigilanz nicht vernachlässigt werden.

Am Ende bleibt die stereotype Forderung nach weiteren confirmatorischen Studien. Es gilt eindeutig, eine Wissenslücke zu schließen. Zudem muss kritisch gefragt werden, warum es bisher nicht gelang, die Frage Q₁₀/Statine hieb- und stichfest zu klären. Dazu müssten beispielsweise die unerwünschten Arzneimittelwirkungen in den großen Statinstudien systematisch mit dem individuellen Q₁₀ Status der betroffenen Individuen, sofern überhaupt verfügbar, korreliert werden. Die gegenwärtig noch laufenden großen Endpunkstudien (CORONA, GISSI-HF oder UNIVERSE) werden zur Aufklärung der Zusammenhänge zwischen Statinen und Herzinsuffizienz beitragen. Kleinere Studien, die Q₁₀ Co-Administration zur Statingabe untersuchen, sind ebenfalls unterwegs (30;31). Warum jedoch eine große Studie mit direktem Vergleich zwischen Statin und Statin plus Q₁₀ bisher nicht aufgelegt wurde, mag mit Berechtigung gefragt werden.

Auch die interessante Hypothese zur Statin-induzierten Beeinträchtigung der Synthese von Selenoproteinen verdient weiter verfolgt zu werden.

Dr. med. Markus P. Look, Bonn

E-Mail: drlook@drlook.de

Literatur

1. Crane FL: Biochemical functions of coenzyme Q10. J Am Coll Nutr 2001; 20: 591-598.
2. Judy WV, Stogsdill WW, Folkers K: Myocardial preservation by therapy with coenzyme Q10 during heart surgery. Clin Investig 1993; 71: 155-161.
3. Yammamura Y, et al.: Clinical use of coenzyme Q for treatment of cardiovascular disease. Jpn Circ J 1967; 31: 168.
4. 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: 355-359.

5. Shults CW, Oakes D, Kieburtz K et al.: Effects of coenzyme Q10 in early Parkinson disease: evidence of slowing of the functional decline. *Arch Neurol* 2002; 59: 1541-1550.
6. 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: 201-204.
7. Burke BE, Neuenschwander R, Olson RD: Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of coenzyme Q10 in isolated systolic hypertension. *South Med J* 2001; 94: 1112-1117.
8. 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: 101-111.
9. De Pinieux G, Chariot P, Ammi-Said M et al.: Lipid-lowering drugs and mitochondrial function: effects of HMG-CoA reductase inhibitors on serum ubiquinone and blood lactate/pyruvate ratio. *Br J Clin Pharmacol* 1996; 42: 333-337.
10. Bleske BE, Willis RA, Anthony M et al.: The effect of pravastatin and atorvastatin on coenzyme Q10. *Am Heart J* 2001; 142: E2.
11. Satoh K, Ichihara K: Lipophilic HMG-CoA reductase inhibitors increase myocardial stunning in dogs. *J Cardiovasc Pharmacol* 2000; 35: 256-262.
12. Sugiyama S: HMG CoA reductase inhibitor accelerates aging effect on diaphragm mitochondrial respiratory function in rats. *Biochem Mol Biol Int* 1998; 46: 923-931.
13. Jeejeebhoy F, Keith M, Freeman M et al.: Nutritional supplementation with MyoVive repletes essential cardiac myocyte nutrients and reduces left ventricular size in patients with left ventricular dysfunction. *Am Heart J* 2002; 142: 1092-1100.
14. Krum H, McMurray JJ: Statins and chronic heart failure: do we need a large-scale outcome trial? *J Am Coll Cardiol* 2002; 39: 1567-1573.
15. Ashton E, Liew D, Krum H: Should patients with chronic heart failure be treated with "statins"? *Heart Fail Monit* 2003; 3: 82-86.
16. Kjekshus J: Debate: Statins should be used in patients with heart failure. *Curr Contr Trials Cardiovasc Med* 2001; 2: 268-270.
17. Maggioni AP: Debate: Statins should be used in patients with heart failure. *Curr Control Trials Cardiovasc Med* 2001; 2: 266-267.

18. Node K, Fujita M, Kitakaze M et al.: Short-term statin therapy improves cardiac function and symptoms in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. *Circulation* 2003; 108: 839-843.
19. Davignon J: The cardioprotective effects of statins. *Curr Atheroscler Rep* 2004; 6: 27-35.
20. Horwich TB, MacLellan WR, Fonarow GC: Statin therapy is associated with improved survival in ischemic and non-ischemic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43: 642-648.
21. Mozaffarian D, Nye R, Levy WC: Statin therapy is associated with lower mortality among patients with severe heart failure. *Am J Cardiol* 2004; May 1: 1124-1129.
22. Bliznakov EG: Lipid-lowering drugs (statins), cholesterol, and coenzyme Q10. The Baycol case--a modern Pandora's box. *Biomed Pharmacother* 2002; 56: 56-59.
23. Schaefer WH, Lawrence JW, Loughlin AF et al.: Evaluation of ubiquinone concentration and mitochondrial function relative to cerivastatin-induced skeletal myopathy in rats. *Toxicol Appl Pharmacol* 2004; 194: 10-23.
24. Ellis CJ, Scott R: Statins and coenzyme Q10. *The Lancet* 2003; 361: 1134-1135.
25. The International Coenzyme Q10 Association: Biochemical and potential clinical consequences of inhibiting coenzyme q10 biosynthesis by HMG-CoA reductase inhibitors: a critical opinion by the International Coenzyme Q10 Association. 2003;
<http://www.csi.unian.it/coenzymeQ/thefirst.html>.
26. Wagstaff LR, Mitton MW, Arvik BM, Doraiswamy PM: Statin-associated memory loss: analysis of 60 case reports and review of the literature. *Pharmacotherapy* 2003; Jul;23: 871-880.
27. Wolfe SM: Statement of Sidney M. Wolfe, MD before the FDA Endocrinologic and Metabolic Drugs Advisory Committee Hearing on Rosuvastatin (HRG Publication #1669). www.citizen.org/publications/release.cfm?ID=7262 2003.
28. Moosmann B, Behl C: Selenoprotein synthesis and side-effects of statins. *Lancet* 2004; 363: 892-894.
29. Tran MT, Mitchell TM, Kennedy DT, Giles JT: Role of coenzyme Q10 in chronic heart failure, angina, and hypertension. *Pharmacotherapy* 2001; 21: 797-806.

30. Mortensen SA: Overview on coenzyme Q10 as adjunctive therapy in chronic heart failure. Rationale, design and end-points of "Q-symbio"--a multinational trial. *Biofactors* 2003; 18: 79-89.

31. Silver MA, Langsjoen PH, Szabo S et al.: Statin cardiomyopathy? A potential role for Coenzyme Q10 therapy for statin-induced changes in diastolic LV performance. 2002; Third Conference of the International Coenzyme Q10 Association: 69-70.

© AkdÄ 2004