

AMB 2002, **36**, 16a

Leserbrief

Zur Pathogenese unerwünschter Arzneimittelwirkungen von Statinen

Prof. Dr. K.B. aus Mainz schreibt: >> Kaum je hat die Rücknahme eines Medikaments auf Grund von Nebenwirkungen einen so großen Wirbel ausgelöst, wie die von Lipobay. Das Ausmaß des Medienrummels steht in keinem Verhältnis zum Ausmaß der Nebenwirkungen. Allerdings könnten auch andere Statine dosisabhängig die gleichen Nebenwirkungen haben.

Ein partiell gemeinsamer Syntheseweg für Cholesterol und Coenzym Q₁₀ (Ubichinon) ist die Ursache dafür, daß Statine (HMG-Reduktase-Hemmer) zu einer Depletion an Coenzym Q₁₀ führen. Alle Statine hemmen die Cholesterolsynthese auf der Stufe der HMG-CoA-Reduktase zwischen HMG-CoA und Mevalonsäure. Daraus folgt: wenn man durch Statine die Cholesterolsynthese hemmt, drosselt man auch die Synthese von allen anderen Reaktionsprodukten, so auch die des Coenzym Q. Es ist in der Elektronentransportkette der Mitochondrien das Bindeglied zwischen den Flavinenzymen und dem Zytochrom B und spielt damit eine Schlüsselrolle bei der biologischen Energiegewinnung. Es gibt Situationen, in denen die endogene Biosynthese des Q₁₀ nicht ausreicht, um den Bedarf zu decken, z.B. bei langfristiger totaler parenteraler Ernährung, bei einem seltenen angeborenen Defekt der Mevalonatkinase oder durch Einwirkung von Pharmaka, wie Anthrazyklinen oder Statinen. Schon 1990 wurde über einen signifikanten Mangel von Q₁₀ in Herz und Leber von Ratten berichtet, die mit Lovastatin behandelt worden sind (1). 1992 publizierten Ghirlanda et al. (2) eine Doppelblindstudie an 40 Patienten mit Hypercholesterolämie, bei denen die Behandlung mit Pravastatin oder Simvastatin zu einem 40%igen Absinken des Blutspiegels von Q₁₀ führte. Eine Reihe anderer entsprechender Befunde in plazebokontrollierten Doppelblindstudien wurden publiziert (3). Substitution von Q₁₀ kann den normalen Spiegel wiederherstellen. Unter Q₁₀-Supplementierung werden höhere zelluläre Spiegel an energiereichem Phosphat erreicht.

Es könnte sein, daß die beschriebenen Nebenwirkungen von Statinen, vor allem Herzinsuffizienz, Schwächegefühl, Muskelschmerzen und Rhabdomyolyse,

ursächlich mit dem Q₁₀-Mangel zusammenhängen (4). Den Abfall der Q₁₀-Konzentration unter der Therapie mit Statinen kann man mit Q₁₀-Substitution verhindern. Die Merck & Co. hat sich in den USA bereits vor mehr als 10 Jahren die Kombination von Statinen mit Coenzym Q₁₀ patentieren lassen (US-Patent 4929437 vom 29. Mai 1990 und US-Patent 4933165 vom 12. Juni 1990). Es wäre an der Zeit, daß man sich auch hierzulande mit dieser Frage beschäftigt. Die Nebenwirkungen hoher Dosen von Statinen, wie Myalgie, Muskelschwäche oder Rhabdomyolyse, sind eindeutig, und eine probatorische Anwendung von Q₁₀ in solchen Fällen ist ohne Risiko. <<

Antwort: >> Der Brief von Herrn Prof. B. ist ein wichtiger Hinweis darauf, daß Ergebnisse der Grundlagenforschung bei der prospektiven Einschätzung von Nebenwirkungsprofilen berücksichtigt werden müssen, schon um die Aufmerksamkeit bei der Anwendung neuer, aber auch bereits bekannter Substanzen am Menschen zu schärfen. Statine setzen an einem sehr zentralen Stoffwechselschritt ein - eine unangenehme Vorstellung, bedenkt man die potenziell weitreichenden Folgen. Die Prävention von Gefäßschäden durch "gesunde" Ernährung und reichlich Bewegung ist sehr viel sympathischer! Ob Q₁₀ in der Lage ist, beim Menschen einen Teil der UAW von Statinen zu verhindern, sollte in klinischen Studien untersucht werden. Bevor dies nicht geklärt ist, kann eine zusätzliche Gabe von Q₁₀ bei Behandlung mit Statinen nicht empfohlen werden.<<

Literatur

1. Willis, R.A., et al.: Proc. Natl. Acad. Sci. USA 1990, **22**, 8928.
2. Ghirlanda, G., et al.: J. Clin. Pharmacol. 1993, **33**, 226.
3. Hyams, D.E., et al.: Tidsskr. Nor. Laegeforen 1994, **114**, 590.
4. Walravens, P.A., et al.: Lancet 1989, **II**, 1097.