

Apothekerin Iris Zeien, Vital Apotheke, Köln

Myopathie durch CSE-Hemmer

Bewertung von Coenzym Q10

Lektor: Dirk Büttgen, Apotheker für klinische Pharmazie, Universitätsklinikum Düsseldorf

ABSTRACT: Muscle pain, muscle cramps and muscle weakness are well known side effects of statin therapy and must be separated from severe myopathies including rhabdomyolysis. Here we report a patient suffering from muscle pain during therapy with atorvastatin, simvastatin or the combination simvastatin/ezetimibe and discuss whether a recommendation of coenzyme Q10 preparations may be helpful. Furthermore, we discuss the association of drug interactions resulting in increased statin bioavailability and an increased risk of myopathies. Persisting statin-induced muscle pain must be closely surveyed by the prescribing physician. If there is no clinical evidence for severe myopathies such as strongly increased plasma creatinin kinase activity, it appears possible to add a coenzyme Q10 preparation for a short time to the statin therapy in order to reduce symptom intensity. So far, severe side effects of coenzyme Q have not been reported. However, this approach is not evidenced-based. Existing data are contradictory and there are no randomized double-blind placebo-controlled clinical studies proving the usefulness of coenzyme Q supplementation to treat less severe side effects of statins on the skeletal muscle. Thus, coenzyme Q should not be routinely added to statin therapy (Apothekenmagazin 2006;24(05):112-115).

ABSTRAKT: Muskelschmerzen, -krämpfe und -schwäche sind gut bekannte Nebenwirkungen bei der Therapie mit CSE-Hemmern (Statine), die von schwer wiegenden Myopathien wie Rhabdomyolyse abgegrenzt werden müssen. Wir berichten von einer Patientin mit anhaltenden Muskelbeschwerden während einer Therapie mit Atorvastatin, Simvastatin und der Kombination Simvastatin/Ezetimib. Es wird die Frage diskutiert, ob die Gabe von Coenzym Q 10 zur Linderung dieser Beschwerden empfohlen werden kann. Weiterhin beschreibt der vorliegende Artikel den Zusammenhang zwischen einer Myopathie und einer erhöhten Bioverfügbarkeit der Statine, wie sie im Rahmen von Interaktionen auftreten kann. Bei anhaltenden Muskelbeschwerden ist eine engmaschige, ärztliche Kontrolle obligat. Wenn eine ernsthafte Myopathie anhand der Laborwerte ausgeschlossen wurde und die Therapie mit einem Statin fortgesetzt werden soll, kann ein kurzfristiger Versuch der Gabe von Coenzym Q 10 zur Reduktion der Symptomatik unternommen werden, denn bislang sind keine schwer wiegenden Nebenwirkungen beschrieben worden. Hierbei handelt es sich jedoch nicht um eine evidenzbasierte Maßnahme, da die Daten widersprüchlich sind und es zu dieser Fragestellung keine Belege zum Nutzen aus randomisierten, doppelblinden placebokontrollierten klinischen Studien gibt. Daher sollte Coenzym Q nicht routinemäßig bei einer Statintherapie eingesetzt werden (Apothekenmagazin 2006;24(05):112-115).

Fallbeschreibung

Anfrage aus einer öffentlichen Apotheke: Eine 63-jährige, normalgewichtige Patientin wird aufgrund einer Hypercholesterolemie mit einem CSE-Hemmer (Atorvastatin, 10 mg) behandelt. Sie klagt über Muskelschmerzen, vor allem in den Beinen, und Oberschenkelkrämpfe, welche sie selbst mit dem Statin in Verbindung bringt. Ein Wechsel sowohl auf Simvastatin als auch auf die Kombination Simvastatin/Ezetimib (Inegy® 10/40 mg) brachte keine Besserung der Beschwerden. Die Krämpfe sprachen nicht auf Magnesium an. Begleitmedikation: Metoprolol retard 50 mg (1x1), Ranitidin 300 mg (1x1), Estradiol-Gel.

Frage

Ist in diesem Fall der Einsatz von Coenzym Q 10 hilfreich? Sollte Coenzym Q 10 allgemein prophylaktisch bei einer Statintherapie eingesetzt werden?

Antwort

Ein erhöhter Lipidblutspiegel, insbesondere eine **Hypercholesterolemie**, ist ein bedeutsamer Risikofaktor für die Entstehung der **Atherosklerose** und deren Folgeerkrankungen Herzinfarkt, Schlaganfall sowie periphere arterielle Verschlusskrankheit und sollte daher behandelt werden. Ein therapeutischer Grundpfeiler ist die Ände-

rung des Lebensstils mit den klaren Zielen: weniger Aufnahme von tierischem Fett (Landtiere) und mehr Bewegung. Jedoch sollte bedacht werden, dass nur ein kleiner Teil von ca. 15% des Cholesterols im Blut aus der Nahrung stammt. Der Rest wird durch Synthese in der Leber aus Acetyl-CoA bereitgestellt. Dies erklärt den begrenzten Effekt diätetischer Maßnahmen und die Bedeutung der Pharmakotherapie mit Substanzen, welche die Cholesterolsynthese hemmen.

Cholesterolsynthese-Enzymhemmer (CSE-Hemmer, „Statine“) sind seit längerer Zeit in die Therapie der Fettstoffwechselstörungen eingeführt und haben ihren Nutzen in der Sekundärprävention kardiovaskulärer Ereignisse durch Senkung der Mortalität in verschiedenen klinischen Studien (z.B. „4-S“ und „HPS“, beide mit Simvastatin; „LIPID“ mit Pravastatin) bewiesen. Tabelle 1 gibt eine Übersicht über die derzeit verfügbaren Statine und deren mittlere Tagesdosen.

Myopathien

Allen Statinen gemeinsam sind die beiden unerwünschten Arzneimittelwirkungen Transaminasenerhöhung sowie Schädigung der Skelettmuskulatur. Während der Anstieg der Leberwerte für den Patienten meist symptomlos verläuft, äußern sich die Störwirkungen auf die Muskeln mit Anzeichen wie Schmerzen in der Muskulatur und

Statin (INN)	Handelsname (Beispiele)	Übl. Tagesdosen (max.Dosis)
Atorvastatin	Sortis®	10–40 mg (80 mg)
Fluvastatin	Locol®, Cranoc®	20–40 mg (80 mg retardiert)
Lovastatin	Mevinacor®, versch. Generika	10–40 mg (80 mg)
Pravastatin	Pravasin®, versch. Generika	10–40 mg (40 mg)
Simvastatin	Zocor, versch. Generika	5–40 mg (80 mg)

Tabelle 1: Übersicht Statine

in den Gelenken, Muskelkrämpfen und -schwäche sowie einer erhöhten Empfindlichkeit der Muskulatur. Diese, den Myopathien zugeordneten Nebenwirkungen, sind nach Absetzen des auslösenden Arzneistoffs meist reversibel (13) und treten in Studien bei bis zu einem Drittel der Patienten mindestens zu einem Zeitpunkt der Statintherapie auf (8). Hiervon abzugrenzen sind schwere Myopathien, definiert als Muskelbeschwerden plus stark erhöhtem Kreatininknase (CK)-Spiegel auf mehr als das Zehnfache der Norm mit einer Häufigkeit von ca. 0,1% (8). Dieser Befund sollte Anlass zum sofortigen Abbruch der Therapie und zur Ursachensuche sein. Zu beachten ist, dass auch schwere, körperliche Arbeit oder Ausdauersportarten zu Muskelschäden und einem erhöhten CK-Blutspiegel führen können.

Verletzungen (z.B. Crush-Syndrom)

Erblich bedingte Stoffwechseldefekte (z.B. Glykogenosen, Muskelerkrankungen, Maligne Hyperthermie, z.B. nach Neuroleptika-Einnahme)

Toxische Einflüsse (Alkoholabusus, verschiedene Rauschgifte)

Arzneistoffe wie Statine, Fibrate, Nikotinsäure, Amphotericin B, Amiodaron, HIV-Therapeutika wie NRTI u.a.

Schilddrüsenerkrankungen

u.v.a.

Tabelle 2: Mögliche Ursachen für Myopathien (3)

Sehr selten führen diese Muskelschädigungen bei Statin-Monotherapie (d.h. ohne Begleitmedikation mit einem Fibrat) zu einer lebensbedrohlichen Rhabdomyolyse, einer Auflösung quergestreifter Muskelfasern mit irreversiblen Muskelschäden und Nierenversagen. Es handelt sich hierbei um ein akutes und dramatisches Ereignis, welches zu jedem Zeitpunkt der Statintherapie auftreten kann. Unter Studienbedingungen treten Rhabdomyolysen mit einer Häufigkeit von 0,03-0,05% (8;9) auf. Kombiniert man Statine mit Fibraten, steigen diese Raten deutlich an (10). Jedoch sind nicht nur Statine mögliche Auslöser von Myopathien und Rhabdomyolysen, wie Tab. 2 zeigt.

Mechanismus der Myopathie

Statine hemmen die Cholesterolsynthese, indem sie durch Blockade der Hydroxymethyl-glutaryl-CoA-Reduktase (HMG-CoA-

Reduktase) den wichtigen Schritt der Umwandlung von 3-Hydroxy-3-methyl-glutaryl-CoA (HMG-CoA) in Mevalonsäure unterbinden (Abb. 1). Dies ist zwar nicht die Hauptursache der Senkung des Cholesterolspiegels, wie oft fälschlicherweise angenommen wird. Sie resultiert vorwiegend aus einer vermehrten Bildung von hepatischen LDL-Rezeptoren, über welche Cholesterol aus dem Blut aufgenommen wird. Doch ist die Hemmung der Synthese von Mevalonsäure, einem wichtigen, intermediären Substrat im Stoffwechsel der Isoprenoide, welches ubiquitär im Körper vorkommt, möglicherweise eine der Ursachen für die Schädigung der Muskulatur.

Die Pathophysiologie der statinvermittelten Muskelbeschwerden konnte noch nicht vollständig geklärt werden. Es scheint sich letztlich um ein multifaktorielles Geschehen zu handeln, bei dem durch Unterbrechung des Mevalonsäurestoffwechsels eine ganze Reihe von intermediären Stoffwechselprodukten nicht mehr ausreichend gebildet werden. Baker und Tarnopolsky nennen in ihrer Arbeit (13) exemplarisch das für die N-Glykosylierung wichtige Dolichinol, das Geranylphosphat, welches notwendig ist für die Synthese von G-Protein, das Farnesylpyrophosphat, sowie weitere Substanzen und auch Coenzym Q 10. Somit geben die Autoren schon den Hinweis, dass Coenzym Q 10 nur ein Glied in der Kette der Entstehung einer statinvermittelten Myopathie sein könnte. Ebenfalls muss davon ausgegangen werden, dass eine bereits vorliegende, latente und symptomlose Muskelerkrankung oder toxische Muskelschädigung unter Statintherapie symptomatisch wird.

Allgemein betrachtet müsste also das Risiko einer Myopathie besonders dann erhöht sein, wenn Statine in klinisch bedeutsamem Umfang systemisch verfügbar sind, wenn also ihre normalerweise niedrigen Blutspiegel stark ansteigen. Zum Verständnis dieser Vorgänge ist ein Blick auf die pharmakokinetischen Daten der Statine wichtig.

Kinetik der Statine

Nach oraler Applikation werden die CSE-Hemmer in unterschiedlichem Ausmaß resorbiert und unterliegen dann einem ausgeprägten First-Pass-Effekt in der Leber, ihrem eigentlichen Wirkort. Metabolisiert werden sie durch verschiedene Oxidasen aus der Reihe der Cytochrom P 450 Isoenzyme, vorwiegend CYP 3A4 und in geringerem Ausmaß CYP 2C19. Hierbei gibt es wichtige Unterschiede bei den einzelnen Substanzen, siehe hierzu Tabelle 3. Die systemische Bioverfügbarkeit liegt für die derzeit verwendeten Statine dadurch nur in einem Bereich von ca. 5–25% der verabreichten Dosis.

Wie aus Tabelle 3 ersichtlich, hängt die systemische Bioverfügbarkeit der Statine und damit ihr Potential für extrahepatische Störwirkungen

stark von der Metabolisierung in der Leber und natürlich auch von der verabreichten Dosis ab. Werden die hepatischen Abbaureaktionen gehemmt, so steigt die Bioverfügbarkeit. Dies kann durch Substanzen erfolgen, welche ein bestimmtes CYP-Isoenzym im klassischen Sinne hemmen oder dadurch, dass sich gleichzeitig verabreichte Substrate gegenseitig vom Enzym verdrängen. Aus Gründen der Übersichtlichkeit seien im folgenden nur einige bekannte Inhibitoren bzw. Substrate für die beiden CYP-Isoenzyme 3A4 und 2C9 genannt. Häufige Hemmer des **CYP 3A4** in der ambulanten Praxis sind z.B. (kein Anspruch auf Vollständigkeit!)

- die Makrolide Erythromycin und Clarithromycin
- die Azolantimykotika Ketokonazol und Itraconazol
- HIV Proteasehemmer
- Ciclosporin
- Amiodaron, Verapamil, Diltiazem
- Grapefruitsaft

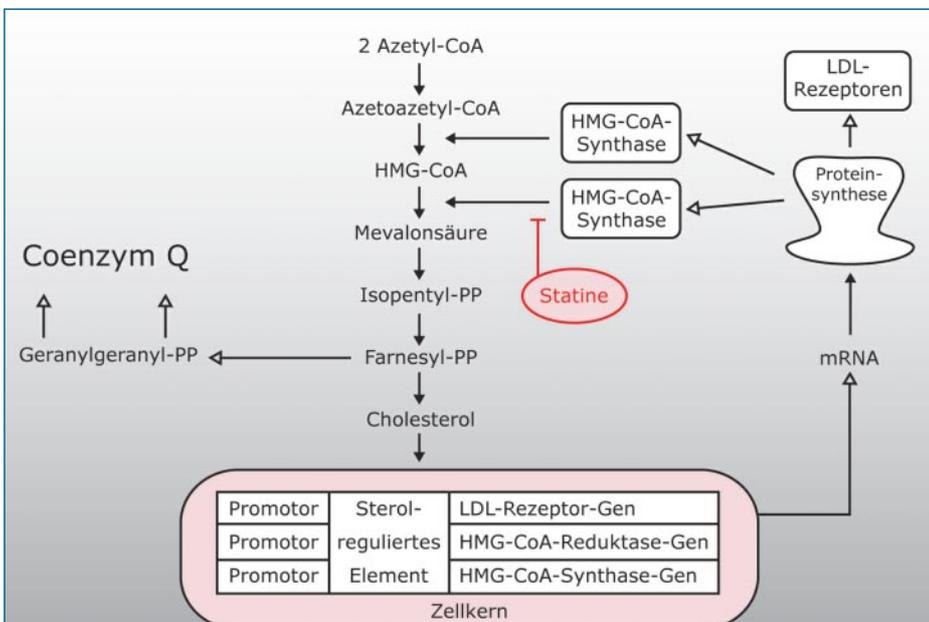


Abbildung 1: Cholesterolsynthese, vereinfacht nach (2)

Statin	Resorptionsquote (nüchtern)	Absolute Bioverfügbarkeit	Metabolisierung durch
Atorvastatin		14%	CYP 3A4
Fluvastatin	98%	20–30%	Vorwiegend CYP 2C9
Lovastatin	30%	5%	CYP 3A4
Pravastatin	34%	17%	Vorwiegend Isometrisierung ohne CYP-Beteiligung
Simvastatin		5%	CYP 3A4

Tabelle 3: Pharmakokinetische Daten der Statine (Micromedex)

Interaktionen durch eine Hemmung des **CYP 2C9** werden in der Literatur vergleichsweise selten beschrieben. Prinzipiell möglich werden sie durch Verabreichung von CYP 2C9 Substraten wie z.B. (kein Anspruch auf Vollständigkeit!)

- Isoniazid
- Fluconazol
- Angiotensin-Rezeptor-Antagonisten (Sartane)
- Diclofenac, Ibuprofen und andere NSAR
- einige orale Antidiabetika

Über CYP 3A4 wird der weitaus größte Teil der derzeit verfügbaren Arzneistoffe metabolisiert. Insofern ist das generelle Interaktionspotential bei den CYP 3A4-Statinen Atorvastatin, Lovastatin und Simvastatin höher als bei Fluvastatin (CYP 2C9) und Pravastatin (kaum CYP-Beteiligung, Interaktion mit Ciclosporin, Clarithromycin und Erythromycin dennoch beachten). Muskelbeschwerden werden allerdings bei allen Statinen in der gleichen Größenordnung beschrieben.

Das **Risiko**, unter einer Therapie mit Statinen eine Myopathie mit der Gefahr einer Rhabdomyolyse zu erleiden, ist zusammengefasst

- dosisabhängig
- stark erhöht, wenn das abbauende CYP-Isoenzym durch andere Arzneistoffe gehemmt wird
- stark erhöht, wenn Statine untereinander oder mit Fibraten, die ebenfalls ein erhöhtes Risiko für Myopathien aufweisen, kombiniert werden
- erhöht bei Begleiterkrankungen wie Niereninsuffizienz oder Lebererkrankungen, die zu einer Veränderung der pharmakokinetischen Daten führen
- perioperativ erhöht
- allgemein bei Frauen höher als bei Männern
- allgemein erhöht bei höherem Lebensalter

Hieraus ergeben sich praktische Hinweise für den Umgang mit Statinen, die für die Beratung des Patienten in der Apotheke und Detektion von Verordnungsirrtümern von großer Bedeutung sind.

Grundregeln für den Umgang mit Statinen

1. Eine **Kombination von Statinen mit Fibraten** ist prinzipiell gefährlich. Bei gleichzeitiger Verordnung, welche in besonderen Fällen notwendig sein kann und bei sorgfältiger, engmaschiger Überwachung des Patienten auch möglich ist, sollte der verordnende Arzt auf die erhöhte Gefahr der Myopathie/Rhabdomyolyse hingewiesen werden. Unter anderem die Kombination Cerivastatin (Lipobay®) mit Gemfibrozil (Gevilon®) führte zu einer erhöhten Rate an Rhabdomyolyse und zur Markrücknahme von Lipobay® im Jahr 2001. Zur Zeit sind außer Gemfibrozil noch 4 weitere Fibrate im Handel: Bezafibrat (Cedur® u.a.), Etofyllinclofibrat (Duolip®), Etofibrat (Lipo Merz®) und Fenofibrat (Cil® u.a.).
2. Eine **Doppelverordnung von Statinen** sollte in jedem Fall beim Arzt hinterfragt werden. Es gibt keine Belege für einen Nutzen solcher Kombinationen.
3. Der Patient sollte wissen, dass er beim Auftreten von unerklärlichen, anhaltenden **Muskelschmerzen**, Muskelschwäche oder -krämpfen und dunkel gefärbtem Urin unverzüglich den Arzt aufsuchen sollte.
4. Bei Patienten mit Statintherapie sollte jedes neu hinzukommende Arzneimittel auf mögliche **Interaktionen** untersucht werden. Hier-

zu stehen umfangreiche, praxistaugliche Datenbanken zur Verfügung. Diese auch ganz konsequent zu verwenden ist wichtig, da sich die einzelnen Statine, wie geschildert, in ihrem pharmakokinetischen Profil unterscheiden und in den vergangenen Jahren viele neue Arzneistoffe in die Therapie eingeführt wurden, deren Interaktionspotential naturgemäß erst im Laufe der Zeit deutlich wird.

5. Wird aufgrund einer Infektion des Patienten eine zeitlich begrenzte Therapie mit **Antibiotika** oder **Antimykotika**, von denen bekannt ist, dass sie mit Statinen klinisch bedeutsam interagieren können, notwendig, so sollte die Statintherapie in Rücksprache mit dem Arzt für den betreffenden Zeitraum unterbrochen werden. Dies ist in bezug auf die Fettstoffwechselstörung in aller Regel problemlos möglich und vermeidet schwerwiegende Interaktionen. Analog wird eine Unterbrechung vor Operationen und bei akuten, schweren Erkrankungen empfohlen (1)

6. **Grapefruitsaft** ist zwar nicht für alle Statine ein gefährlicher Interaktionspartner, sollte jedoch auch in Hinsicht auf andere Arzneistoffe (Calcium-Kanal-Blocker vom Dihydropyridintyp, Immunsuppressiva, u.a.) generell gemieden werden.

Die Rolle des Coenzym Q10

Coenzym Q 10 wurde 1957 von F.L. Crane in den Mitochondrien von Rinderherzen entdeckt. P. Mitchell beschrieb 1975 den Q-Zyklus und seine Rolle bei der Energiegewinnung in Mitochondrien, wofür er 1978 den Nobelpreis für Chemie erhielt. Coenzyme der Q-Familie sind auch als Ubichinone (oder Ubiquinone) bekannt und ubiquitär im Tierreich verbreitet. Beim Menschen findet man ausschließlich die Spezies Q 10 mit einer Seitenkette aus 10 Isoprenbausteinen, entsprechend 50 C-Atomen. Die Synthese erfolgt in der Zelle aus Mevalonsäure, Phenylalanin bzw. Tyrosin und Methionin. Ubichinone sind Coenzyme (genauer Co-Substrate) der Atmungskette und werden durch Übernahme von formal zwei Wasserstoffatomen von den Coenzymen des Citratzyklus (NADH + H⁺ und FADH₂) zum entsprechenden Ubihydrochinon reduziert (Abb. 2). Dies erfolgt über eine Zwischenstufe, bei der nach Aufnahme eines Elektrons ein Semichinonradikal entsteht.

Die Beobachtung, dass die Konzentration von Coenzym Q 10 in verschiedenen Geweben altersbedingt sinkt, hat zu Empfehlungen geführt, Q 10 in den verschiedensten Indikationen einzusetzen (16). Immer wieder gab es in den letzten Jahren Arbeiten von Befürwortern einer Q 10 Supplementierung, die einen Abfall der Konzentration von Q 10 im Blut unter Statinen nachwiesen (7;11) und einen Zusammenhang mit dem Auftreten von Myopathien postulierten. Als Ursache käme hier ein Abfall der Mevalonsäurekonzentration im Muskel durch Einwirkung der Statine in Frage. Dem gegenüber stehen zahlreiche Kritiker dieser These, die in ihren Arbeiten zum einen keinen regelmäßigen Abfall der Q 10 Blutkonzentration sahen (12) und zum anderen den Bezug zum Abfall der intrazellulären Q 10 Konzentration und zur Myopathie in Frage stellten (14;17).

Da eine Myopathie unter Statinen nach Therapieunterbrechung meist vollständig reversibel ist, ist es schwierig, den Erfolg einer Coenzym Q 10 Supplementierung zu beurteilen. Daten von Patienten, bei denen unter Statinen Muskelbeschwerden auftraten, und diese durch Q 10 Einnahme wieder verschwanden, konnten nicht gefunden werden, ebenso gibt es zu dieser Fragestellung keine placebokontrollierten, klinischen Studien. Fraglich ist überhaupt, welche Vorgänge außer einem Mangel an Coenzym Q 10 eine Rolle bei der Entstehung der statinvermittelten Myopathie spielen. Zur letztlich entscheidenden Frage, ob bei einer Myopathie unter Statinen die Konzentration an Coenzym Q 10 in den betroffenen Muskelzellen sinkt und ob sie durch Substitution der Substanz dort wieder ausgeglichen werden kann, sind die Daten widersprüchlich. Somit ist Baker und Tarnopolsky in ihrer Arbeit (13) zuzustimmen, in der sie feststellten, dass die Natur der Myotoxizität noch immer ein ungelöstes Problem ist. J.J. Nawarskas kommt in seiner Übersichts-

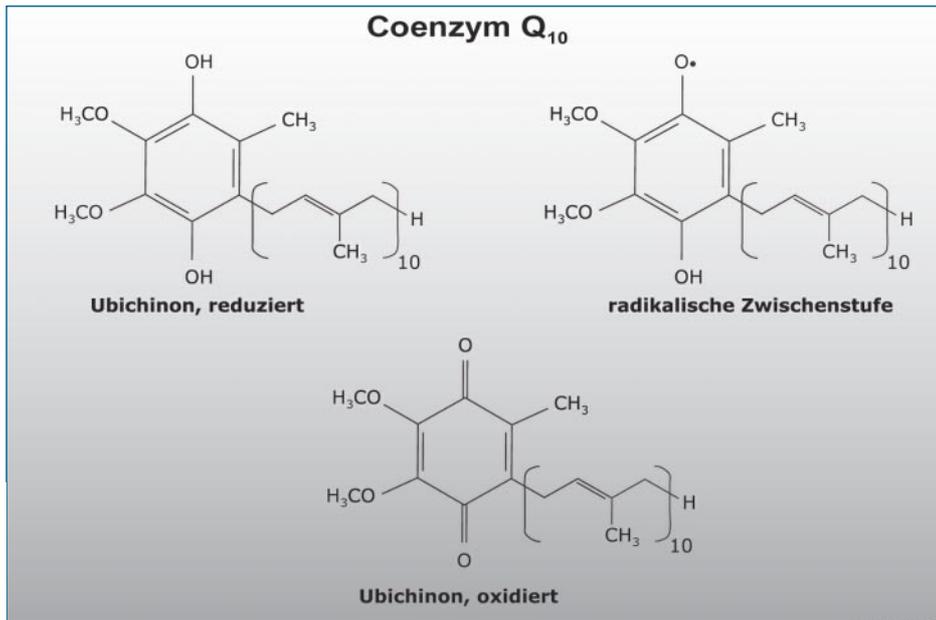


Abbildung 2: Redoxreaktion der Ubichinone. Beim Menschen besteht die Seitenkette aus 10 Isopreneinheiten.

arbeit (14) zu dem Ergebnis, dass es derzeit keine ausreichenden Erkenntnisse gibt, die den routinemäßigen Einsatz von Coenzym Q₁₀ zur Vermeidung von Nebenwirkungen einer Statintherapie rechtfertigen könnten. Demnach kann es nicht wissenschaftlich fundiert zu diesem Zweck empfohlen werden. Da es sich jedoch letztlich um eine im Körper weit verbreitete Substanz ohne erkennbare toxische Effekte handelt, die nach bislang vorliegenden Daten als unbedenklich gilt (14), kann ein kurzfristiger Versuch der Gabe von Coenzym Q₁₀ zur Reduktion der Symptomatik unternommen werden.

Fazit

Bei dem Fallbeispiel bleibt unklar, ob die Muskelbeschwerden überhaupt durch das Statin verursacht werden, denn hierzu hätte das Statin abgesetzt und der Verlauf der Muskelbeschwerden beobachtet werden müssen. Für den im Fallbericht beschriebenen Wechsel von einem Statin zur Kombination Statin plus Ezetimib als Reaktion auf die aufgetretenen Muskelbeschwerden gibt es derzeit keine rechtfertigenden Daten. Vielmehr gibt es Hinweise darauf, dass der Zusatz von Ezetimib das Risiko für Statin-assoziierte Myopathien erhöhen kann (4;5;6;). Die Begleitmedikation gibt keine Hinweise auf eine Wechselwirkung, die als Folge einen Anstieg der Statinblutspiegel zur Folge haben könnte. Sollte es sich tatsächlich um Statin-assoziierte Muskelbeschwerden handeln, wäre zu folgendem Vorgehen zu raten:

1. Dosis des Statins überdenken: In Abhängigkeit vom Cholesterolspiegel sollte erwogen werden, die Dosis des Atorvastatins zu reduzieren. Auch stellt sich die Frage, welcher Zielwert in Abhängigkeit von der Risikoeinstufung eingestellt werden soll. Es gilt hier die allgemeine Nutzen/Risiko-Abwägung der Vor- und Nachteile einer Cholesterolsenkung durch Statine mit der Aussicht auf Abnahme der Muskelbeschwerden bei geringerer Dosis.
2. Es sollte eine genaue Anamnese aller von der Patientin eingenommenen Arzneimittel erfolgen, um bisher nicht erkannte Interaktionen zu detektieren. Auch Lebensmittel wie Grapefruitsaft sind mit zu erfassen.
3. Weiterhin ist ein Präparatewechsel auf schwächer potente Statine wie z.B. Fluvastatin oder Pravastatin, welche auch über andere CYP-Isoenzyme metabolisiert werden, in Erwägung zu ziehen. Dies ist ein rein empirischer Ansatz, theoretisch betrachtet ist bei beiden Substanzen, besonders beim Fluvastatin aufgrund seiner relativ hohen systemischen Bioverfügbarkeit, mit Störeffekten auf die Muskulatur zu rechnen.

4. Die Patientin sollte weiterhin mit Laborkontrollen überwacht werden. Ein deutlicher Anstieg der CK-Werte sollte umgehend zu einem Absetzen des Statins führen.
5. Wenn eine klinisch relevante Myopathie anhand der Laborwerte ausgeschlossen wurde und die Therapie mit einem Statin fortgesetzt werden soll, kann ein kurzfristiger Versuch der Gabe von Coenzym Q₁₀ zur Reduktion der Symptomatik unternommen werden, denn bislang sind keine schwer wiegenden Nebenwirkungen beschrieben worden. Hierbei handelt es sich jedoch nicht um eine evidenzbasierte Maßnahme, da die Daten widersprüchlich sind und es zu dieser Fragestellung keine Belege zum Nutzen aus kontrollierten klinischen Studien gibt. Daher sollte Coenzym Q nicht routinemäßig bei einer Statintherapie eingesetzt werden.

Literatur

1. Fachinformationen der einzelnen Präparate.
2. Kojda G., Pharmakologie/Toxikologie systematisch, 2.Auflage; Uni-med Verlag.
3. Pschyrembel, Klinisches Wörterbuch; 258. Auflage.
4. Fux et al. Ezetimib und Myopathie. Arzneimitteltherapie 2005;23:319 - 320.
5. Deutsches Ärzteblatt 2004;14; 02.04.2004.
6. Arzneitelegamm, Ezetimib plus Simvastatin (Inegy) 2004;35:46-47.
7. Bliznakov EG, et al. Biochemical and clinical consequences of inhibiting coenzyme Q₁₀ biosynthesis by lipid-lowering HMG-CoA reductase inhibitors (statins). Advances in Therapy 1998; 15; 218-228.
8. Arzneitelegamm, Heart Protection Study: Simvastatin bei hohem koronarem Risiko 2002;33:83-84.
9. Arzneitelegamm, Primärprävention mit CSE-Hemmern 2004;35:56-59.
10. Graham DJ et al: Incidence of hospitalized rhabdomyolysis in patients treated with lipid-lowering drugs. JAMA 2004;Dec 1;292(21);2585-90.
11. Langsoen PH, et al. Potential role of concomitant coenzyme Q₁₀ with statins for patients with hyperlipidemia. Curr Topics in Nutr Research 2005;3;149-158.
12. Bleske et al, The effect of pravastatin and atorvastatin on coenzyme Q₁₀, American Heart Journal 2001;142(2):E2.
13. Baker SK, Tarnopolsky MA. Statin-associated neuromyotoxicity. Drugs of today 2005;41(4);267-293.
14. Nawarskas JJ. HMG-CoA reductase inhibitors and coenzyme Q₁₀. Cardiology in Review 2005;13(2);76-79.
15. Löffler, Petrides. Biochemie und Pathobiochemie. 7. Auflage. Springer Verlag.
16. Bliznakov EG, Hunt GL. Die Entdeckung: Energie-Vitamin Q₁₀. Gesund & Vital, Lebensbaum Verlag.
17. Hargreaves IP et al. The Effect of HMG-CoA reductase inhibitors on coenzyme Q₁₀: possible biochemical/clinical implications. Drug safety 2005; Vol. 28(8); 659-676.
18. Baker SK. Molecular clues into the pathogenesis of statin-mediated muscle toxicity. Muscle and Nerve 2005;31(5);572-580.
19. Fallbericht Myopathie bei schwerer koronarer Herzkrankheit. Apothekenmagazin 2005(Dez).

Der Autor

Herr Apotheker Dirk Büttgen,



Jahrgang 1967, Fachapotheker für klinische Pharmazie. Pharmaziestudium 1987–1992 in Düsseldorf. Nach der Approbation 1993 Tätigkeit bei der Bundeswehr, 1994 bis 1996 in einer öffentlichen Apotheke in Köln, anschließend für 1 Jahr an einer PTA-Lehranstalt. Von 1998 bis 2004 Mitarbeiter in der Apotheke des St. Marien-Hospitals in Mülheim an der Ruhr. Dort Weiterbildung im Fach Klinische Pharmazie unter Leitung von Dr. A. Schwarzer. Seit 2004 tätig in der Zentralapotheke des Universitätsklinikums Düsseldorf (Leitung: Dr. C. Franken). Tätigkeitsschwerpunkte: Arzneimittelausgabe, Zytostatikazubereitung, klinische Projekte und Arzneimittelinformation. Seit 2006 Weiterbildung zum Fachapotheker für Arzneimittelinformation.