



Prof. **Hans-Ulrich Klör**
prof.kloer@yahoo.de
www.ubiquinol.info

Ubiquinol (CoQ10) - wenn es fehlt, muss es substituiert werden!

CoenzymQ10 (CoQ10) kommt in allen Geweben und im Blut vor. Besonders hohe Konzentrationen finden sich in Geweben mit sehr aktivem oxidativem Stoffwechsel (Herzmuskel, Skelettmuskel, Leber, Niere, Gehirn). CoQ10 erfüllt im Organismus zwei wesentliche Funktionen. Zum einen wirkt es als Oxidationsschutz in den Zellmembranen (als Lipid-Antioxidans zusammen mit Vitamin E), zum anderen ist es an der Energiegewinnung in den Mitochondrien beteiligt und übt beim oxidativen Abbau von Aminosäuren, Kohlenhydraten und Fettsäuren eine Schlüsselfunktion aus.

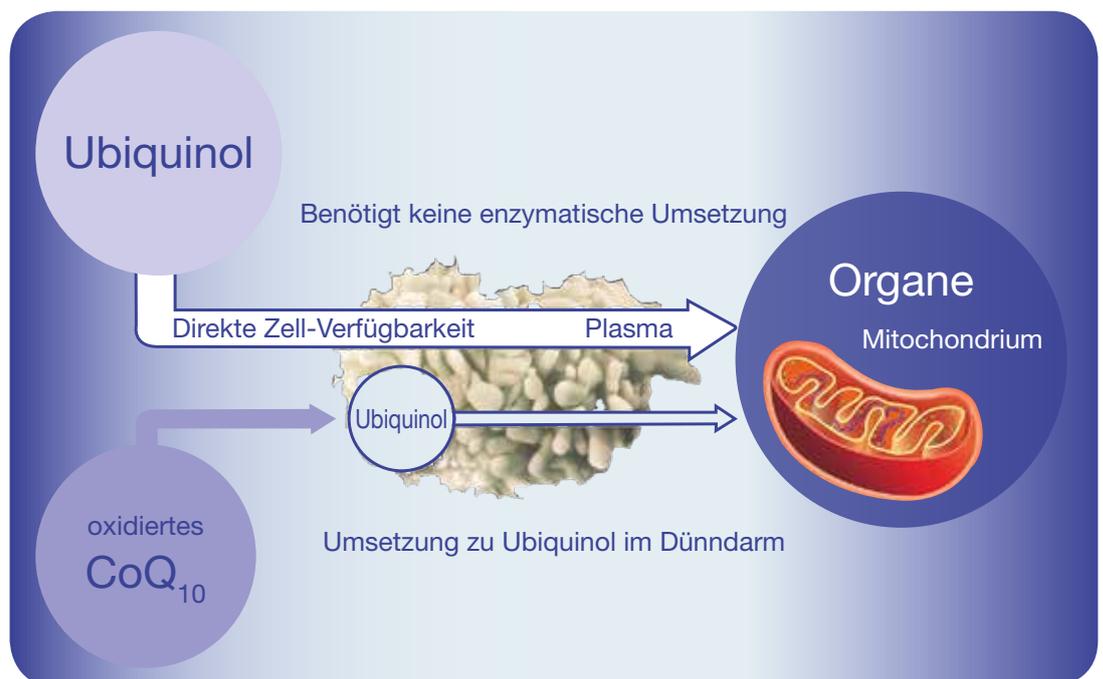
CoQ10 ist damit eine essentielle Komponente in der Mitochondrien-Membran („Kraftwerk der Zelle“) für die Umwandlung von gespeicherter Energie (Protein, Kohlenhydrate und Fett) in direkt verfügbare Energie (ATP). Ubiquinon, die oxidierte Form, muss im Körper unter relativ großem Energieaufwand in die reduzierte Form, das Ubiquinol, überführt werden, damit die Wirkung des CoQ10 Moleküls sich optimal entfalten kann. Es ist deshalb für den Organismus vorteilhaft, wenn CoQ10 direkt in der reduzierten Form, dem Ubiquinol zugeführt wird (s. Abb. 1).

Da die reduzierte Form (Ubiquinol) auch sehr viel effizienter im Dünndarm resorbiert wird, genügen sehr viel geringere Zufuhrmengen von Ubiquinol im Vergleich zur oxidierten Form (Ubiquinon), um optimale Plasma- und Gewebsspiegel von CoQ10 zu erreichen.

CoQ10 kann vom Körper selbst mit großem Aufwand synthetisiert werden (17 Syntheseschritte unter Einwirkung von 7 Vitaminen und Spurenelementen). Der gesamte Körperpool an CoQ10 beträgt ca. 2g, hiervon muss etwa ein Viertel (ca. 500mg) täglich ersetzt werden. Allerdings enthalten die meisten Lebensmittel wenig CoQ10: 100mg CoQ10 sind beispielsweise in 10kg Brokkoli, 1,6kg Sardinen oder 3kg Rindfleisch enthalten. Mit der „Western Diet“ werden nur 3 – 5mg/Tag zugeführt, der Rest muss daher durch körpereigene Synthese nachgeliefert werden.

Mit zunehmendem Lebensalter (etwa ab 40 Jahren) sinkt der CoQ10-Gehalt der besonders stoffwechselaktiven Gewebe (Herzmuskel, Gehirn) um mehr als 50%, was vermutlich auf eine mangelhafte Zufuhr und/oder eine nachlassende Syntheseleistung

Abb. 1:
Ubiquinol vs.
oxidiertes CoQ10



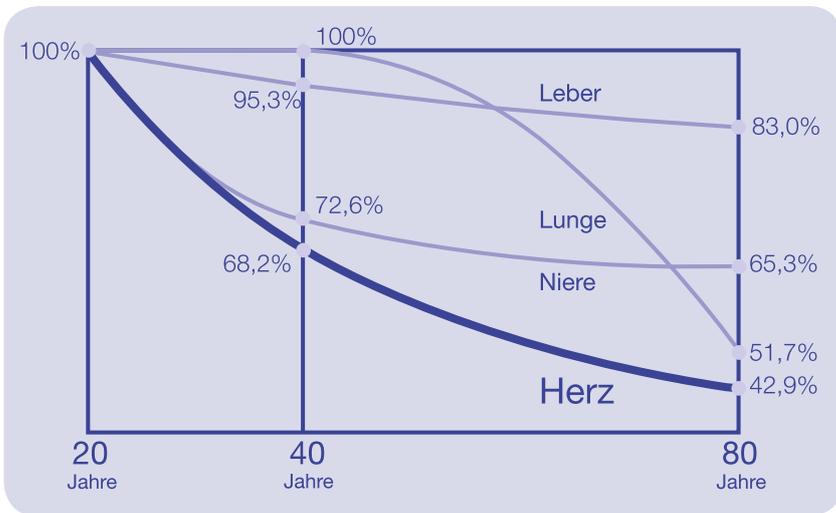


Abb. 2: Mit zunehmendem Lebensalter **sinkt der CoQ10-Gehalt** der besonders **stoffwechselaktiven Gewebe**.¹

zurückzuführen ist (s. Abb. 2). Möglicherweise wirkt sich auch die weit verbreitete Statin-Therapie negativ auf die CoQ10-Konzentrationen aus. Statine werden millionenfach bei Patienten mit erhöhtem Cholesterinspiegel und Atherosklerose eingesetzt. Dabei vermindern sie durch zwei Mechanismen die Bereitstellung von CoQ10 für die Organe: Statine hemmen die körpereigene Synthese von CoQ10 und reduzieren möglicherweise auch die Transportkapazität von CoQ10 durch Absenkung des LDL-Spiegels im Plasma. Als mögliche Mechanismen der sogenannten Statin-Myopathie wird neben einer verminderten Cholesterinkonzentration im sarcolemmalen oder sarcoplasmatischen Reticulum auch eine Reduktion der CoQ10-Synthese diskutiert. Zudem werden weniger prenylierte Proteine (Nebenweg bei der Cholesterinsynthese) synthetisiert.

Viele Mikronährstoffe werden mit Herzerkrankungen wie Herzinsuffizienz in Verbindung gebracht. Dazu zählen neben Magnesium, Kalium, Selen und Zink verschiedene Vitamine (B1, B2, B6 und D). Daneben spielen auch Omega-3-Fettsäuren und CoQ10 eine wichtige Rolle für die Herzfunktion. CoQ10 wird für die Biosynthese von ATP benötigt, wirkt als natürliches Antioxidans und fungiert als Membranstabilisator. Den höchsten CoQ10-Spiegel weist das menschliche Herz auf (70 mg/kg).

Die Bedeutung von Ubiquinol bei der Herzinsuffizienz

Als ständig aktives Organsystem muss der Herzmuskel ununterbrochen mit Energie versorgt werden, um dieser Leistungsanforderung gerecht zu werden. Deswegen besitzt die Herzmuskelzelle ein besonders ausgeklügeltes System der Energiegewinnung in Form des mitochondrialen Energiegewinnungs-Systems. Bei der Herzinsuffizienz ist nicht nur die funktionale Herzmuskelmasse reduziert und teilweise durch Narbengewebe ersetzt, sondern es bestehen auch Defizite der Energiegewinnung in den noch vorhandenen Cardiomyozyten. Eine reduzierte ATP-Synthese infolge einer reduzierten Stufe-III-Respiration wurde in isolierten Mitochondrien aus Myozyten herzinsuffizienter Patienten nachgewiesen. Ursache dessen ist eine ineffiziente Elektronentransport-Kapazität der Mitochondrien. Ubiquinol (CoQ10) ist der essentielle und damit nicht zu ersetzende Kofaktor im mitochondrialen Elektronentransport-System. Ein Absinken der mitochondrialen Ubiquinol-Konzentration muss daher zwangsläufig zu einer verminderten Energiebereitstellung, trotz eines optimalen Energiesubstrat-Spiegels in den myocardialen Mitochondrien, führen.

Darüber hinaus ist auch die lokale anti-oxidative Wirkung des Ubiquinols wichtig für das insuffiziente Myokard. Sowohl in Tiermodellen als auch bei herzinsuffizienten Patienten wurden erhöhte Spiegel oxidativer Stress-Parameter wie z. B. MDA

Das menschliche Herz weist den höchsten CoQ10-Spiegel auf.

(Malondialdehyd) im insuffizienten Myokard gemessen, die mit der Dauer und dem Schweregrad der Herzinsuffizienz zunahm.^{2,3} Durch seine Präsenz in der Mitochondrienmembran als lipidlösliches Antioxidans vermag es der dort entstehenden oxidativen Schädigung entgegenzu wirken. Bei metabolischem Stress ist diese Eigenschaft des Ubiquinols besonders wichtig für die Aufrechterhaltung der oxidativen Phosphorylierungs-Kapazität des Myokards. Dies ist besonders bedeutsam für die Erhaltung der Kontraktilität des Myokards nach Eintritt einer solchen Schädigung.

*Q-Symbio Studie:
Erstmaliger klinischer
Nachweis der mortalitäts-
senkenden Wirkung von
CoQ10 bei Vorliegen einer
Herzinsuffizienz.*

Darüber hinaus funktioniert Ubiquinol auch als Regulator verschiedener Gene des Intermediär-Stoffwechsels, verschiedener nukleärer Transkriptionsfaktoren sowie myozytärer Wachstumsfaktoren, die wichtig sind für die myokardiale Regeneration.

Niedrige CoQ10-Spiegel im Plasma können somit als unabhängige Risikofaktoren für die Morbidität und Mortalität der Herzinsuffizienz gelten.^{4,5} Bereits in den 1990er Jahren wurde festgestellt, dass die CoQ10-Konzentrationen bei Patienten mit Herzinsuffizienz sowohl im Plasma als auch im Herzmuskel signifikant reduziert waren. Die Datenlage mehrerer kleiner Studien war aufgrund der niedrigen Fallzahlen allerdings meist nicht aussagekräftig genug, um heutigen Ansprüchen an klinische Studien zu genügen. Trotzdem waren diese in ihren Aussagen limitierten Studien Anlass genug für die japanischen Zulassungsbehörden, bereits 1974 die CoQ10 Behandlung für die Herzinsuffizienz in Japan zuzulassen.

In Q-SYMBIO (CoQ10-Symptoms, Biomarker), der ersten klinischen Placebo-kontrollierten Doppelblind-Studie, wurde nun in den letzten Jahren untersucht, inwiefern eine Supplementation mit CoQ10 die Überlebensrate bei Herzinsuffizienz verbessert.⁵ Der Fokus lag dabei auf der Veränderung von Symptomen, dem Status von Biomarkern sowie auf langfristigen Ergebnissen.

Insgesamt nahmen an der Studie 420 Patienten mit einer Herzinsuffizienz vom Stadium NYHA III–IV teil. Die Patienten wurden an 17 Zentren in Dänemark und acht weiteren in Asien und Australien mit CoQ10 (3-mal täglich 100mg) oder Placebo be-

handelt. Der primäre Endpunkt war die Zeit bis zum Auftreten einer schweren kardiovaskulären Komplikation (nicht geplante Hospitalisierung, Herz-Kreislauf-Tod, Herztransplantation oder mechanische Kreislaufunterstützung). In den ersten beiden Behandlungsjahren trat unter der CoQ10-Behandlung der primäre Endpunkt bei 29 Patienten (14 Prozent) nur halb so häufig auf wie unter Placebo mit 55 Patienten (25 Prozent). Auch die Gesamtsterblichkeit konnte mit 9 Prozent (18 Patienten) fast halbiert werden gegenüber 17 Prozent (38 Patienten) in der Placebo-Gruppe.

Damit ist CoQ10 seit vielen Jahren das einzige myokard-wirksame Agens, für das eine mortalitäts-senkende Wirkung bei Vorliegen einer Herzinsuffizienz in einer klinischen Studie nachgewiesen werden konnte. Daher sollte bei chronischer Herzinsuffizienz eine Therapie mit Ubiquinol erfolgen.

Die Auswirkung einer Statin-Therapie auf den Ubiquinol-Spiegel

Die Cholesterin-senkende Therapie mit Statinen ist seit nunmehr 20 Jahren eine der erfolgreichsten Therapiekonzepte für die Senkung von Morbidität und Mortalität bei koronarer Herzerkrankung (KHK). Gerne übersehen wird in diesem Zusammenhang aber die Tatsache, dass es sich bei der Statin-Therapie nicht wirklich um eine spezifische Hemmung der Synthese des Cholesterin-Moleküls selbst handelt (s. Abb. 3).

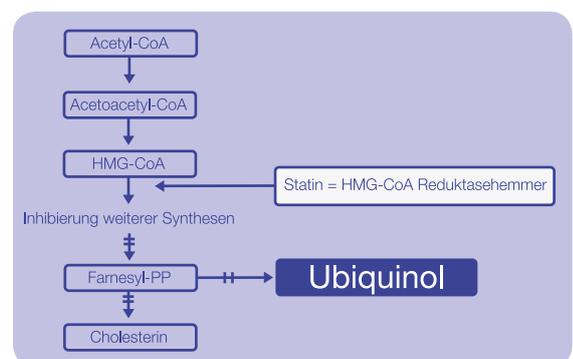


Abb. 3: Inhibition der Ubiquinol-Biosynthese durch Statine.

Der Syntheseweg des Cholesterin-Moleküls besteht demnach aus einer langen Kette von Syntheseschritten vom Azetat über zahlreiche Zwischenprodukte bis hin zum fertigen Cholesterin-Molekül. Der Wirkort der Statine ist ein Enzym ganz zu Beginn der Synthesekette, nämlich das Enzym Hydroxymethylglutaryl-Coenzym A-Reduktase (HMG-CoA-Reduktase Inhibition). Die Hemmung dieses Enzyms durch die Statine führt zur Akkumulation von relativ einfachen, nicht toxischen Stoffen des Intermediär-Stoffwechsels, die ohne weiteres anderweitig von der Leberzelle verarbeitet werden können. Greift man dagegen in die Synthesekette unmittelbar vor der Fertigstellung des Cholesterin-Moleküls ein, so entstehen sehr toxische Zwischenprodukte, die den Organismus stark schädigen, wie entsprechende Tierversuche gezeigt haben. Deswegen sind solche wirklich spezifischen Cholesterinsynthese-Hemmer (z.B. Squalen-Synthese Inhibitoren) nie zur Marktreife entwickelt worden.

Die Hemmung eines sehr frühen Schrittes der Cholesterinsynthese mit fehlender Toxizität der Vorläufer-Moleküle ist sicher der Grund für die große therapeutische Sicherheit der Statine, wie sie in zahlreichen, groß angelegten klinischen Studien immer wieder belegt worden ist. Trotzdem darf nicht übersehen werden, dass die Hemmung der HMG-CoA-Reduktase auch zur Hemmung der Synthese anderer wichtiger Stoffe führt, da der Syntheseweg zum Cholesterin auch Nebenwege umfasst (s. Abb. 3). Einer der Nebenwege führt zu den sogenannten prenylierten Proteinen, die wichtige und vielfältig wirksame Regulatoren der Zellkernaktivität und damit der Syntheseleistung der Zellsysteme sind. Über den zweiten Nebenweg der Sterolsynthese wird die Synthese von Ubiquinol gesteuert. Die Leberzelle als Hauptwirkort der Statin-Therapie reagiert auf die Drosselung des Sterol-Synthesewegs unter anderem mit einer vermehrten Synthese des in seiner Wirkung gehemmten Enzyms HMG-CoA Reduktase. Der Hauptgrund hierfür ist vermutlich weniger die Hemmung der Cholesterinsynthese in der Leber als der Erhalt der Ubiquinol-Synthese. Die Blockade der Ubiquinol-Synthese ist lebensbedrohlich, da die Leber wichtiger Lieferant von Ubiquinol für andere Organsysteme im Körper ist. Die einzige wirklich klinisch relevante und unter Umständen lebensbedrohliche Schädigung, die durch

eine Statin-Therapie verursacht werden kann, ist eine schwere Muskelschädigung in Form einer Rhabdomyolyse mit massivem Anstieg der CPK und einem akuten Nierenversagen. Diese schwere Nebenwirkung ist glücklicherweise selten (ca. 1 Fall auf 1 Million Verordnungen). Weniger dramatische Muskelbeschwerden verbunden mit einem deutlichen CPK-Anstieg sind auch in großen klinischen Studien dosisabhängig in mehreren Prozent der Fälle beschrieben worden. Dies hat die amerikanische Zulassungsbehörde FDA im Juni 2011 dazu veranlasst, eine Warnung vor dem Einsatz von 80 mg Simvastatin herauszugeben.

Bisher gibt es keine allgemein akzeptierte Erklärung für das Statin-bedingte Muskel-Syndrom. Die besondere Bedeutung von Ubiquinol für die Energiebereitstellung in der Muskulatur (Skelettmuskulatur und Herzmuskel) lässt natürlich den Schluss zu, dass eine Hemmung der Ubiquinol-Synthese durch die Statintherapie ursächlich für die Muskelschädigung sein kann. Tatsächlich ist in mehreren kleineren Studien klar gezeigt worden, dass unterschiedliche Statine in unterschiedlicher Dosierung die CoQ10 Spiegel im Plasma um 25 – 50 % reduzieren. So konnte zum Beispiel eine japanische Untersuchung nachweisen, dass 10 mg Atorvastatin pro Tag ein nahezu gleiches Absinken von LDL-Cholesterin und Ubiquinol-Spiegel bewirkte (-45 % bzw. -42 %).⁶

In Skelettmuskel-Biopsien konnte eine finnische Untersuchung eine 30-prozentige Verminderung des CoQ10-Gehaltes der Muskulatur unter Therapie mit 80 mg Simvastatin nachweisen.⁷

Wenn eine Statin-Therapie nachweislich zu einer Verminderung der Ubiquinol-Konzentration in der Skelettmuskulatur führt, so liegt die Schlussfolgerung nahe, dass dies auch im Herzmuskel der Fall ist. Ohne invasive Maßnahmen wie etwa einer Endomyocard-Biopsie mit CoQ10 Messung im Biopat vor und nach Statin-Therapie lässt sich ein solcher Beweis jedoch nicht erbringen. Eine solche Studie gibt es bisher nicht und sie wird es wahrscheinlich wegen der Invasivität der Maßnahme auch in Zukunft nicht geben.

Eine klinisch relevante Aussage ließe sich aber aufgrund einer groß angelegten, Placebo-kontrollierten Statin-Studie bei Patienten mit Herzinsuffizienz

Statine hemmen nicht nur den Syntheseweg zum Cholesterin, sondern auch den anderer wichtiger Stoffe, wie z. B. von Ubiquinol.

machen. Eine solche Studie liegt in der Tat vor. In der CORONA-Studie wurden Morbidität und Mortalität von 5.000 Patienten mit Herzinsuffizienz (NYHA-Stufe 2-4) und KHK über 3 Jahre untersucht. Die Therapie-Gruppe erhielt 10mg Rosuvastatin, die Kontroll-Gruppe ein Plazebo.⁸ Die Cholesterinsenkende Therapie mit Rosuvastatin führte zu einer Verminderung des LDL-Cholesterins von im Mittel 140mg/dl auf 76mg/dl. Im Gegensatz zu allen anderen Statin-Studien bei KHK Patienten führte eine solch ausgeprägte, immerhin 44-prozentige Senkung des LDL-C nicht zu einer Senkung von Morbidität oder Mortalität in der Statin-Gruppe. Erklären lässt sich dieses negative Ergebnis der CORONA-Studie eigentlich nur damit, dass die Statin-Therapie offenbar einen negativen Effekt im Herzmuskel selbst ausgelöst hat, der den positiven Effekt der Statin-Therapie auf die KHK aufgehoben hat. Analog zu den Ergebnissen mit anderen Statinen kann davon ausgegangen werden, dass

eine 44-prozentige Verminderung des LDL-C durch Rosuvastatin zu einer etwa 30- bis 40-prozentigen Absenkung des Ubiquinol Plasmaspiegels geführt hat. Eine solche deutliche Verminderung des Ubiquinol-Spiegels hat sich vermutlich gerade bei den Patienten mit Herzinsuffizienz besonders negativ bemerkbar gemacht wegen des bereits vor Beginn der Statin-Therapie erniedrigten CoQ10-Spiegels im insuffizienten Myokard. Ob bei hinreichender Supplementierung mit Ubiquinol das Ergebnis der CORONA-Studie anders ausgesehen hätte, bleibt spekulativ. Die Q-SYMBIO-Studie hat – wie bereits erwähnt – eindrucksvoll belegt, dass die Supplementierung mit CoQ10 die klinische Prognose bei der Herzinsuffizienz verbessert. Daher sollte besonders bei der Statin-Therapie von Patienten mit KHK und Herzinsuffizienz das zu erwartende Defizit im Ubiquinol-Spiegel durch ausreichende Supplementierung (300 mg/Tag) ausgeglichen werden.

Zusammenfassung

Wie schon erwähnt, ist die klinische Datenlage beim Statin-induzierten Muskelsyndrom nicht so eindeutig wie bei der Herzinsuffizienz. Folgt man der pharmakologischen Logik der Statin-Wirkung mit nachgewiesenem Abfall der CoQ10-Konzentration im Skelettmuskel, so ist auch in dieser Situation eine ausreichende Ubiquinol-Substitution angebracht.

Eine „Statin-Intoleranz“ – wobei damit in der Regel das Statin-induzierte Muskelsyndrom gemeint ist - wird gerade zur Zeit als Indikation für die Cholesterin-senkende Therapie mit PCSK9-Antikörpern intensiv diskutiert. Im Zusammenhang mit einer solchen schwerwiegenden Therapieentscheidung sollte aber jetzt schon unbedingt im Einzelfall erprobt werden, ob die hinreichende Ubiquinol-Substitution (300 mg/Tag) nicht das Statin-induzierte Muskelsyndrom entscheidend bessert und damit eine Abkehr von der bisherigen Therapie überflüssig macht. Letztendlich kann diese Frage jedoch nur allgemein verbindlich durch eine groß angelegte, Plazebo-kontrollierte Studie geklärt werden, in der zweifelsfrei geklärt wird, ob und in welchen Fällen das Statin-induzierte Muskelsyndrom durch das Anheben der verminderten CoQ10-Konzentration mittels einer ausreichenden Substitution mit Ubiquinol beseitigt werden kann.

Literatur/Quellenangaben:

- 1 Kalén A et al., Age-related changes in the lipid compositions of rat and human tissues. *Lipids*. 1989 Jul;24(7):579-84.
- 2 Belch JF et al., Oxygen free radicals and congestive heart failure. *Br Heart J*. 1991 May;65(5):245-8.
- 3 Zhao et al., Effect of Coenzyme Q10 on the Incidence of Atrial Fibrillation in patients with heart failure. *J Investig Med*. 2015 Jun;63(5):735-9.
- 4 Molyneux SL et al., Coenzyme Q10: an independent predictor of mortality in chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2008 Oct 28;52(18):1435-41.
- 5 Mortensen SA et al., The effect of coenzyme Q10 on morbidity and mortality in chronic heart failure: results from the Q-SYMBIO: a randomized double-blind trial. *JACC Heart Fail*. 2014 Dec;2(6):641-9.
- 6 Mabuchi H et al., Effects of CoQ10 supplementation on plasma lipoprotein lipid, CoQ10 and liver and muscle enzyme levels in hypercholesterolemic patients treated with atorvastatin: A randomized double-blind study. *Atherosclerosis*. 2007 Dec;195(2):e182-9.
- 7 Päiva H et al., High-dose statins and skeletal muscle metabolism in humans: a randomized, controlled trial. *Clin Pharmacol Ther*.
- 8 Kjekshus J et al., Rosuvastatin in older patients with systolic heart failure. *N Engl J Med*. 2007 Nov 29;357(22):2248-61. 2005 Jul;78(1):60-8.

Dieser Artikel wurde mit freundlicher Unterstützung der Fa. Kaneka Pharma Europe N. V. erstellt.