

Mitochondriale Toxizität von Arzneimitteln

Uwe Gröber, Essen

Die Pathogenese unerwünschter Arzneimittelwirkungen entfaltet sich nicht selten auf dem Boden einer medikationsbedingten Dysfunktion oder Schädigung von Mitochondrien. Die Marktrücknahme einiger Wirkstoffe wie Tolcapon oder Troglitazon steht sogar im direkten Zusammenhang mit einer mitochondrialen Toxizität dieser Substanzen. In der medizinischen Praxis und im Rahmen der Pharmakovigilanz sollten diese Störungen zukünftig mehr Beachtung finden. In dieser Arbeit werden Mechanismen einer mitochondrialen Toxizität von Arzneimitteln zuerst allgemein, dann am Beispiel ausgewählter, häufig eingesetzter Wirkstoffe (Metformin, CSE-Hemmer, Paracetamol, Valproinsäure) erläutert. Darauf aufbauend werden Hinweise gegeben, wie mitochondriale Nebenwirkungen dieser Wirkstoffe durch Beachtung von Kontraindikationen, Durchführung von Kontrolluntersuchungen oder Supplementierung von Mikronährstoffen verhindert oder verringert werden können.

Der Begriff „unerwünschte Arzneimittelwirkung“ (UAW, Nebenwirkung) wurde 1972 von der Weltgesundheitsorganisation als eine Reaktion auf ein Arzneimittel definiert, die schädlich und unbeabsichtigt ist und bei Dosierungen auftritt, wie sie normalerweise beim Menschen zur Prophylaxe, Diagnose oder Therapie oder zur Modifikation physiologischer Funktionen eingesetzt werden. Aktuelle Daten aus Deutschland, Frankreich, Australien und den USA belegen eindrücklich, dass bis zu 20% aller Krankenhausaufnahmen auf Nebenwirkungen einer Pharmakotherapie beruhen [66]. Nach der Auswertung einer pharmakoepidemiologischen Studie werden die Kosten, die in Deutschland durch UAW-bedingte Krankenhausaufenthalte entstehen, auf jährlich 350 bis 400 Millionen Euro geschätzt [57, 58, 67, 70]. Zu den gefährlichsten Arzneimittelgruppen zählen in absteigender Reihenfolge Zytostatika, Kardiaka, Antihypertensiva, Antikoagulanzen, Antidiabetika und nichtsteroidale Antiphlogistika.

Bis zu 10% der neu eingeführten Arzneistoffe rufen schwere unerwünschte Arzneimittelwirkungen hervor, die zur Rücknahme des entsprechenden Arzneimittels führen können [34]. Unabhängig davon, ob es sich um neu eingeführte oder schon seit langem eingesetzte Wirkstoffe handelt, erhöht sich das Risiko für Neben- und/oder Wechselwirkungen mit jedem zusätzlich eingenommenen Medikament exponentiell [25].

Bei zahlreichen Arzneimitteln können Nebenwirkungen zumindest teilweise auf eine Störung der Funktion von Mitochondrien zurückgeführt werden. Die Mechanismen, wie Arzneimittel die Mitochondrienfunktion beeinträchtigen können, wurden erst in den letzten Jahren erkannt. Im Folgenden werden grundlegende Stoffwechselfunktionen der

Mitochondrien und Folgen einer mitochondrialen Dysfunktion skizziert. Anschließend werden Mechanismen einer mitochondrialen Toxizität am Beispiel ausgewählter, häufig eingesetzter Wirkstoffe erläutert und Empfehlungen für die Praxis gegeben.

Mitochondrien: Aufbau und Funktionen

Ein Mitochondrium (griechisch mitos: Faden, chondros: Korn) ist ein von einer Doppelmembran umschlossenes, länglich-ovales, *subzelluläres Organell* mit einem *eigenen Genom* in Form einer ringförmigen DNS.

Mitochondrien sind die *Energiekraftwerke* unserer Zellen: Über 95% des in Zellen vorkommenden Adenosintriphosphats (ATP) wird im Zuge der Atmungskette (Elektronentransportkette plus oxidative Phosphorylierung) in den Mitochondrien gebildet. Daneben laufen in Mitochondrien zahlreiche weitere Reaktionen des Energiestoffwechsels ab, etwa die Beta-Oxidation von Fettsäuren mit Bildung von Acetyl-Coenzym A und NADH sowie der Citrat-Zyklus, bei dem unter anderem ebenfalls NADH entsteht (siehe **Abkürzungsverzeichnis**). Weitere sehr wichtige mitochondriale Funktionen sind die Regulation der Apoptose sowie die Synthese von Eisen-Schwefel-Clustern, die für die Synthese von Atmungskettenenzymen benötigt werden.

Uwe Gröber, Akademie & Zentrum für Mikronährstoffmedizin, Zweigertstraße 55, 45130 Essen, E-Mail: uwegroeber@gmx.net

Abkürzungsverzeichnis

- ATP:** Adenosintriphosphat
- CoA:** Coenzym A
- FAD:** Flavin-Adenin-Dinukleotid, oxidierte Form
- FADH₂:** Flavin-Adenin-Dinukleotid, reduzierte Form
- NAD⁺:** Nicotinamid-Adenin-Dinukleotid, oxidierte Form
- NADH:** Nicotinamid-Adenin-Dinukleotid, reduzierte Form

In einer einzelnen Körperzelle finden sich abhängig von deren Funktion und Energiebedarf einige Hundert bis mehrere Tausend Mitochondrien. Die meisten Organe enthalten 500 bis 2000 Mitochondrien pro Zelle, was etwa 15 bis 20% des Gesamtvolumens (GZV) entspricht. Besonders reich an Mitochondrien sind Zellen mit *hohem Energiebedarf*, wie Muskelzellen (z.B. äußere Augenmuskeln: etwa 60% des GZV), Herzmuskelzellen (etwa 35–40% des GZV), Nervenzellen, Sinneszellen (z.B. Farb-Rezeptor-Zellen in der Retina: etwa 80% des GZV) und Eizellen (bis zu 100 000 Mitochondrien/Zelle).

Aufbau der Mitochondrien und Lokalisation der Enzyme

Die glatte *Außenmembran* grenzt das Organell zum Zytoplasma hin ab und enthält verschiedene Transportproteine, die unter anderem den Austausch von Nährstoffen und ATP zwischen Zytosol und dem Inneren der Mitochondrien (Matrix) regulieren. Zwischen der äußeren und der inneren Membran liegt ein schmaler Intermembranraum.

Die *innere Membran* ist hoch strukturiert und bildet zahlreiche Einstülpungen, sogenannte *Cristae*, die in die innere Matrix des Mitochondriums hineinreichen. In der Innenmembran sind die Enzyme der Atmungskette und der oxidativen Phosphorylierung eingelagert.

In der mitochondrialen *Matrix* befinden sich unter anderem die Enzyme des Citrat-Zyklus und der Fettsäureoxidation sowie die mitochondriale DNS (mtDNS) [25].

Das Mitochondrien-Genom

Das mitochondriale Genom besteht aus einer ringförmigen Doppelstrang-DNS, die aus 16569 Basenpaaren zusammengesetzt ist. Die mtDNS macht ungefähr 1% der in einer Zelle enthaltenen DNS aus und ist die einzige extranukleäre DNS. Durch die mtDNS werden etwa 15% der mitochondrialen Proteine kodiert, die übrigen mitochondrialen Proteine sind nukleär kodiert.

Die mtDNS weist gegenüber der nukleären DNS (nDNS) eine um das 10-Fache erhöhte Mutationsrate auf. Grund hierfür ist, dass die mtDNS wegen der in den Mitochondrien ablaufenden oxidativen Phosphorylierung einer höheren Konzentration an reaktiven Sauerstoffnebenprodukten ausgesetzt ist. Die mtDNA wird zudem nicht durch Histone geschützt und besitzt nicht alle Reparaturmechanismen des Zellkerns. Zufällige Replikationsfehler oder DNS-Schäden durch exogene Noxen (z. B. Arzneimittel) können daher vermehrt zu Mutationen führen, die nicht behoben werden können [25].

Das mitochondriale Genom wird nahezu ausschließlich *maternal* vererbt, obwohl in seltenen Einzelfällen auch *patermale* mtDNS nachweisbar sein kann.

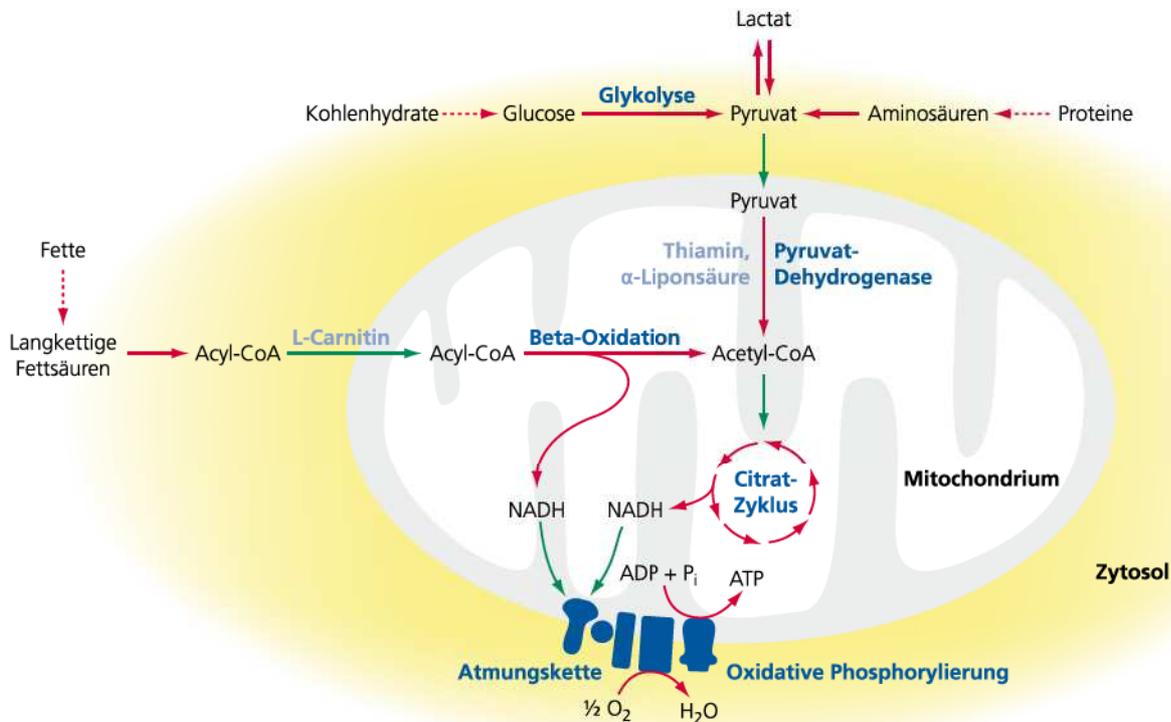


Abb. 1. Zu den wichtigsten Funktionen der Mitochondrien zählen die Beta-Oxidation von Fettsäuren, der Citrat-Zyklus und die mitochondriale Atmungskette (Elektronentransportkette, oxidative Phosphorylierung). Der Citrat-Zyklus bildet die metabolische Drehscheibe unseres Organismus. Die Abbauprodukte von Kohlenhydraten, Aminosäuren und Fetten, insbesondere Acetyl-Coenzym A, werden im Citrat-Zyklus vollständig metabolisiert. Die dabei gewonnene Energie wird in Form von Reduktionsäquivalenten (z. B. NADH) der mitochondrialen Atmungskette („Zellatmung“) und schließlich der ATP-Synthese zugeführt.

Atmungskette und oxidative Phosphorylierung

Die mitochondriale Atmungskette ist das Herzstück der Zellatmung bzw. des zellulären Energiestoffwechsels, da die Hauptmenge des in der Zelle vorliegenden ATP durch die sogenannte Atmungsketten-Phosphorylierung (Komplex I–V) gebildet wird.

In der mitochondrialen Elektronentransportkette werden Elektronen (e⁻) von den bei der Oxidation von Glucose und Fettsäuren entstehenden Redoxäquivalenten (NADH) unter Bildung von Wasser auf Sauerstoff übertragen (Abb. 1). Die Elektronen gelangen über die Elektronen-Carrier NADH/H⁺ und FADH₂ aus dem Citrat-Zyklus in die Elektronentransportkette. Aus einem Acetylrest, der in Form von Acetyl-Coenzym A in den Citrat-Zyklus gelangt, können acht energiereiche Elektronen gewonnen und über NADH bzw. FADH₂ in die Elektronentransportkette eingebracht werden.

Coenzym Q₁₀ und Cytochrom c stellen die Verknüpfung zwischen den vier elektronentransportierenden Multienzymkomplexen I–IV der Atmungskette her (Abb. 2).

Während des Elektronentransfers werden Protonen (H⁺) aus der mitochondrialen Matrix in den Intermembranraum transportiert. In den Enzymkomplexen I und III werden für jeweils zwei durchfließende Elektronen vier Protonen in den Zwischenraum verschoben, im Enzymkomplex IV sind es pro zwei Elektronen zwei Protonen. Dabei entsteht ein elektrochemischer Protonengradient, der von der ATP-Synthase (Komplex V) in der inneren Mitochondrienmembran genutzt wird, um aus ADP und anorganischem Phosphat (P_i) ATP zu synthetisieren. Die Konservierung der hierbei freiwerdenden Energie in Form von ATP wird als oxidative Phosphorylierung bezeichnet. Das neu synthetisierte ATP wird durch die Adenin-Nukleotid-Translokase im Austausch gegen ADP zur erneuten ATP-Synthese von der Matrix ins Zytosol befördert. Zu den Cofaktoren bzw. Coenzymen der mitochondrialen Atmungskettenkomplexe I bis V zählen unter anderem Coenzym Q₁₀ als Ubichinon und Ubichinol, Riboflavin als FADH₂, Niacin als NADH, Eisen als Eisen-Schwefel-Zentren, Kupfer als Kupfer-Zentren, Vitamin C und Magnesium (Tab. 1). Diese Substanzen werden daher auch als *mitotrope Mikronährstoffe* bezeichnet.

Ein Teil der Atmungskettenenzyme wird durch die mitochondriale DNS kodiert: Die Komplexe I, III, IV und V sind aus mitochondrial und nukleär kodierten Polypeptiden aufgebaut, Komplex II enthält nur nukleär kodierte Polypeptide. Von radikalinduzierten Schäden sind vor allem die Komplexe I und

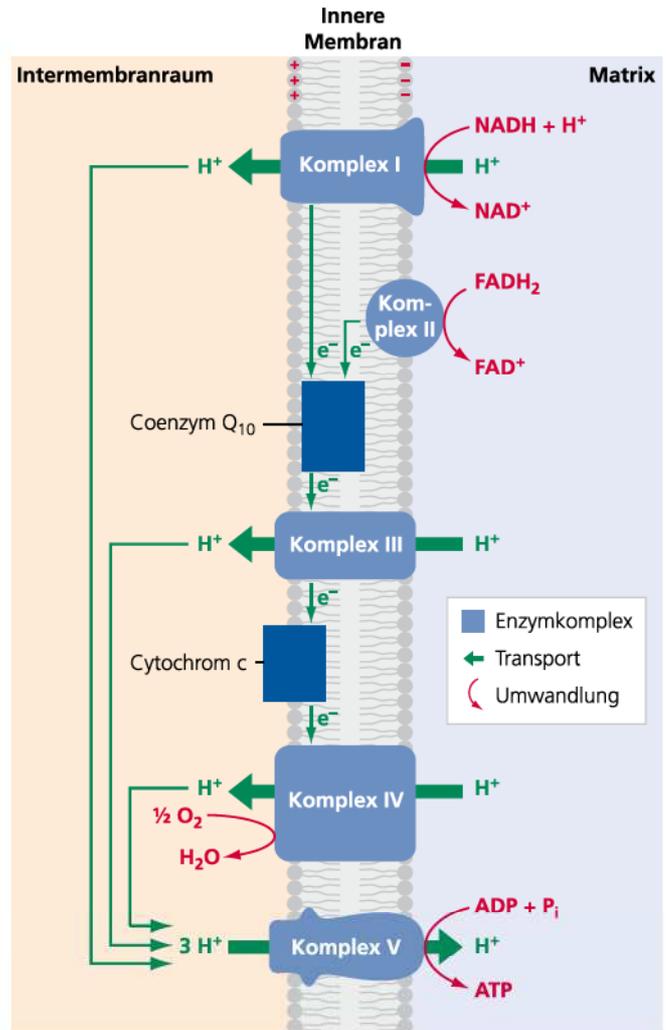


Abb. 2. Vereinfachtes Schema der Elektronentransportkette und der oxidativen Phosphorylierung in der Mitochondrienmembran

der Komplex IV betroffen, da diese überwiegend von der mtDNS kodiert werden (Tab. 1).

Symptome einer mitochondrialen Dysfunktion

Mitochondriopathien sind Erkrankungen, die sich auf dem Boden von Veränderungen eines oder mehrerer Proteine der Beta-Oxidation, des Citrat-Zyklus oder der Atmungskette einschließlich der hierfür erforderlichen mitochondrialen Membrantransportprozesse entwickeln. Im engeren Sinne handelt es sich um primäre und sekundäre Störungen von Enzymen, die an der zellulären Energiegewinnung beteiligt sind

Tab. 1. Enzymkomplexe der Atmungskette (Elektronentransportkette und oxidative Phosphorylierung)

Enzymkomplex	Alternative Bezeichnung(en)	Coenzyme und Cofaktoren	Kodierende mtDNS-Gene
Komplex I	NADH-Dehydrogenase-Ubichinon-Oxidase, NADH-Dehydrogenase	Coenzym Q ₁₀ , Riboflavin, Niacin, 3 Eisen-Schwefel-Zentren, NADH, FADH ₂	7
Komplex II	Succinat-Dehydrogenase-Ubichinon-Oxidoreduktase	Coenzym Q ₁₀ , Riboflavin, 3 Eisen-Schwefel-Zentren, FADH ₂	0
Komplex III	Ubichinon-Cytochrom-c-Oxidoreduktase, Ubichinol-Cytochrom-c-Reduktase	Coenzym Q ₁₀ , 1 Eisen-Schwefel-Zentrum	1
Komplex IV	Cytochrom-c-Oxidase	Vitamin C, Kupfer	3
Komplex V	ATP-Synthase	Magnesium	2

Tab. 2. Klinische Folgen von Mitochondriopathien [nach 6]

Organ	Folgen (Beispiele)
Leber	Leberinsuffizienz, mikrovesikuläre Steatose, nicht-alkoholische Steatohepatitis
Niere	Tubulopathie, Fanconi-Syndrom, nephrotisches Syndrom
Herzmuskulatur	Dilatative oder hypertrophe Kardiomyopathie, Herzinsuffizienz, Barth-Syndrom
Sinnesorgane	
• Auge	Retinopathie, Optikusatrophie, Ptose (Herabhängen des Oberlids), Augenmuskellähmung, Nystagmus
• Ohren	Hörverlust, Tinnitus
• Nase	Anosmie (Verlust des Riechvermögens)
Skelettmuskulatur	Myoklonien, Muskelschmerzen, Rhabdomyolyse, muskuläre Hypotonie
Endokrine Organe	Endokrin-metabolische Erkrankungen (z. B. Diabetes mellitus, Hypothyreoidismus, Hypoparathyreoidismus)
Nervensystem, Gehirn	Neuropathien, Ataxie (Störung von Bewegungsabläufen), zerebrale Krampfanfälle

(z. B. Pyruvat-Dehydrogenase, Carnitin-Palmitoyl-Transferase, NADH-Dehydrogenase) [19, 25].

Mitochondriale Erkrankungen sind biochemisch, genetisch und klinisch heterogen. Man unterscheidet zwischen primären Mitochondriopathien, die vererbt werden, und sekundären Mitochondriopathien, die auf Mutationen der mtDNS beruhen, die erworben wurden oder sich im Laufe des Lebens entwickelten. Letztere können zum Beispiel durch Arzneimittel, oxidativen oder nitrosativen Stress sowie Mikronährstoff-Mangel entstehen. Neben Gendefekten, Mutationen und arzneimittelinduzierten Schäden gibt es aber zahlreiche weitere Störebene, auf deren Boden sich primäre und sekundäre Mitochondriopathien entwickeln können [6, 19, 25, 60, 73]. Die Erkrankungen können in jedem Lebensalter auftreten und alle Organe betreffen – vor allem solche mit einem hohen Energie- und Sauerstoffumsatz, wie Gehirn, Herzmuskulatur, endokrine Organe, blutbildendes System, Leber, Nieren, neuromuskuläres System und Sinnesorgane (Tab. 2). Sie präsentieren sich häufig mit einer neurologischen Symptomatik (z. B. Neuropathien). Das klinische Spektrum reicht von schweren Multiorganerkrankungen, die sich bereits im frühen Kindesalter manifestieren (z. B. Leigh-Syndrom), bis hin zu leichten monosymptomatischen Verläufen, die erst im Erwachsenenalter in Erscheinung treten [19, 60, 64].

Mechanismen mitochondrialer Toxizität

Aufgrund ihrer komplexen und vulnerablen Morphologie (z. B. Doppelmembran) sowie der zahlreichen elementaren Funktionen verwundert es nicht, dass Mitochondrien häufig im Mittelpunkt arzneimittelinduzierter Schäden stehen. Die Marktrücknahme einer Reihe von Arzneimitteln steht sogar im direkten Zusammenhang mit einer mitochondrialen Toxizität der enthaltenen Wirkstoffe (Tab. 3) [8, 25, 28, 46].

Arzneimittelinduzierte Leberschäden sind in den USA aktuellen Schätzungen zufolge für mehr als 50% aller akuten

Tab. 3. Marktrücknahme von Arzneimitteln mit mitochondrialer Toxizität (Beispiele)

Jahr	Wirkstoff (Wirkstoffgruppe)	Toxizität
1978	Phenformin (orales Antidiabetikum, Biguanid)	Laktazidose
1997	Troglitazon (orales Antidiabetikum, Insulinsensitizer)	Hepatotoxizität
1998	Tolcapon (Parkinson-Therapeutikum, COMT-Hemmer)	Hepatotoxizität
2001	Cerivastatin (Cholesterinsenker, CSE-Hemmer)	Myotoxizität
2010	Rosiglitazon (orales Antidiabetikum, Insulinsensitizer)	Kardiotoxizität

COMT: Catechol-O-Methyl-Transferase;
CSE: Cholesterol-Synthese-Enzym

Leberversagen verantwortlich und der häufigste Grund, weshalb Medikamente wieder vom Markt genommen werden. Arzneimittelgruppen, die häufig Leberschäden auslösen, sind Analgetika (z. B. Paracetamol), Antiepileptika (z. B. Valproinsäure), Antibiotika (z. B. Amoxicillin/Clavulansäure, Tetracyclin), Tuberkulostatika (z. B. Isoniazid) und Zytostatika (z. B. Dacarbazin). Pathobiochemisch ist die Hepatotoxizität dieser Substanzen häufig mit einer Störung des Energiestoffwechsels in den Mitochondrien von Leberzellen assoziiert [25]. Zu den wesentlichen Mechanismen mitochondrialer Schäden durch Arzneimittel (Tab. 4) zählen:

- Hemmung von Enzymkomplexen der mitochondrialen Atmungskette
 - Entkopplung der oxidativen Phosphorylierung
 - Hemmung der Beta-Oxidation von Fettsäuren
 - Lipidperoxidation und mitochondriale Glutathion-Depletion
 - Depletion der mitochondrialen DNS
 - Störungen der mitochondrialen Membranpermeabilität und -integrität (z. B. Cardiolipin, Permeabilitätsporen)
- Substanzen, die in die mitochondriale Atmungskette und ATP-Synthese eingreifen, werden nach ihrem Wirkort in Hemmstoffe der Atmungskette (Inhibitoren der Komple-

Tab. 4. Mechanismen arzneimittelinduzierter mitochondrialer Funktionsstörungen [nach 25, 46]

Mechanismus	Wirkstoff(e) und Wirkstoffgruppe (Beispiele)
Hemmung von Enzymen der Atmungskette	<ul style="list-style-type: none"> • Simvastatin (CSE-Hemmer) • Metformin (orales Antidiabetikum) • Amiodaron (Antiarrhythmikum) • Haloperidol (Neuroleptikum)
Entkopplung der oxidativen Phosphorylierung	<ul style="list-style-type: none"> • Ibuprofen, Diclofenac (NSAID) • Tamoxifen (Antiestrogen)
Hemmung der Fettsäure-Beta-Oxidation	<ul style="list-style-type: none"> • Tetracycline (Antibiotika) • Tamoxifen (Antiestrogen)
Lipidperoxidation und mitochondriale Glutathion-Depletion	<ul style="list-style-type: none"> • Epirubicin, Cisplatin (Zytostatika) • Valproinsäure (Antiepileptikum) • Paracetamol (Analgetikum)
Depletion der mitochondrialen DNS (mtDNS)	<ul style="list-style-type: none"> • Stavudin, Didanosin (Nukleosidanaloga)
Störungen der Membranpermeabilität und -integrität	<ul style="list-style-type: none"> • Epirubicin, Doxorubicin (Zytostatika)

Tab. 5. Inhibitoren der mitochondrialen Atmungskettenkomplexe

Komplex-I-Inhibitoren
Amiodaron, Haloperidol, Ifosfamid, Metformin, MPTP, Nefazodon, Rosiglitazon, Rotenon, Simvastatin, Troglitazon
Komplex-II-Inhibitoren
Isoniazid, TTFA
Komplex-III-Inhibitoren
Amiodaron, Antimycin A, Chlorpromazin, Tamoxifen
Komplex-IV-Inhibitoren
Amiodaron, KCN, Nefazodon, Simvastatin, Tamoxifen
Komplex-V-Inhibitoren
Chlorpromazin, Oligomycin, Paroxetin, Simvastatin, Tamoxifen
Entkoppler
Diclofenac, Fluoxetin, Pentamidin, Propofol, Tamoxifen, Tolcapon

MPTP: 1-Methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridin (Neurotoxin, das Parkinson-Symptome auslöst); TTFA: Thényltrifluoroacetone;
KCN: Kaliumcyanid

Infokasten 1: Amobarbital

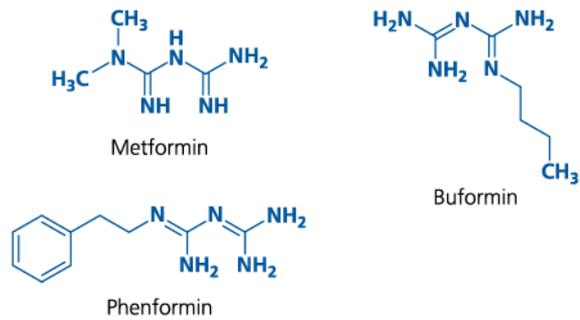
Das langwirksame Barbiturat Amobarbital mit Wirkung auf GABA_A-Rezeptoren war vor der Entwicklung der Benzodiazepine als Schlafmittel und Beruhigungsmittel weit verbreitet. Amobarbital hat seine medizinische Bedeutung aufgrund seines hohen Abhängigkeitspotenzials, der Kumulationsgefahr und der geringen therapeutischen Breite verloren. Im geheimdienstlichen Umfeld wurde das Barbiturat allerdings noch lange Zeit als „Wahrheitsserum“ zur Klärung von Verbrechen eingesetzt [25, 74].

xe I bis IV), Hemmstoffe der oxidativen Phosphorylierung (Komplex-V-Inhibitoren) und Entkoppler der oxidativen Phosphorylierung (Protonophore) unterteilt (**Tab. 5**). Inhibitoren der Atmungskette, die an den Wasserstoff- und Elektronen-transportierenden Komplexen I bis IV angreifen, beeinträchtigen die Oxidation der jeweiligen Substrate [8, 46]. Es sind allein über 60 Substanzen bekannt, die den Atmungskettenkomplex I hemmen können, darunter Amobarbital (**Infokasten 1**), Metformin und Simvastatin.

Für die interindividuell unterschiedliche Empfindlichkeit gegenüber arzneimittelbedingtem Mitochondrienschaden dürften unter anderem polymorphe Varianten in der Sequenz mitochondrialer Gene, die für die Komplexe der mitochondrialen Atmungskette kodieren, verantwortlich sein. Dies belegen einige Fallberichte, bei denen es unter einer Statin-Therapie zu seltenen schweren Nebenwirkungen kam, die bei näherer Untersuchung auf eine Mutation in der mitochondrialen DNS beruhten. Als Beispiel hierfür sei der Fall einer durch Simvastatin induzierten Rhabdomyolyse erwähnt, in deren Folge sich eine primäre Mitochondriopathie in Form einer mitochondrialen Enzephalomyopathie mit Laktazidose und Schlaganfall-ähnlichen Episoden manifestierte [15, 21, 46, 56].

Biguanide

Das orale Antidiabetikum Metformin aus der Gruppe der Biguanide senkt sowohl den basalen als auch den postpran-

**Abb. 3. Von den Biguaniden Metformin, Buformin und Phenformin ist nur noch Metformin auf dem Markt**

dialen Blutzuckerspiegel. Die pharmakologische Wirkung des Biguanids beruht überwiegend auf einer Hemmung der hepatischen Gluconeogenese und Glykogenolyse sowie einer Steigerung der Insulinsensitivität der Muskulatur und damit einer Verbesserung der peripheren Glucoseaufnahme und -utilisation. Metformin wurde wie die Biguanide Buformin und Phenformin kurz nach den Sulfonylharnstoff-Derivaten in die Diabetes-Therapie eingeführt.

Der komplexe Wirkungsmechanismus der Biguanide, der eine Interaktion mit der mitochondrialen Atmungskette beinhaltet, ist mit dem Risiko schwerwiegender Nebenwirkungen assoziiert. Unter der Einnahme von Biguaniden kommt es häufig zu gastrointestinalen Beschwerden wie Abdominalschmerzen, Durchfall, Erbrechen und Übelkeit. Das Auftreten von kardiovaskulären Komplikationen sowie mehrere Fälle von lebensbedrohlichen Laktazidosen (0,25–1 Fall pro 1000 Patientenjahre) führten dazu, dass Buformin und Phenformin 1978 in Deutschland vom Markt genommen wurden. Buformin und Phenformin reichern sich wegen ihrer höheren Lipophilie im Vergleich zu Metformin stärker in den Mitochondrienmembranen der Leber und Muskulatur an. Das Risiko für Laktazidosen ist daher unter Buformin und Phenformin gegenüber Metformin etwa 20-fach höher. Dennoch können auch unter Metformin in seltenen Fällen ($\leq 0,09$ Fälle pro 1000 Patientenjahre) Laktazidosen auftreten.

Laktazidose durch Hemmung des Atmungskettenkomplexes I

Metformin hemmt in den Hepatozyten den mitochondrialen Atmungskettenkomplex I, sodass die mitochondriale ATP-Synthese vermindert ist. Dies führt zu einer Verschiebung der Mengenverhältnisse von Adenosinmonophosphat (AMP) zu Adenosintriphosphat (Anstieg des AMP/ATP-Quotienten) im Zytoplasma, wodurch die AMP-abhängige Proteinkinase (AMPK) vermehrt aktiviert wird. Der zelluläre Energiestoffwechsel wird auf diese Weise von der oxidativen Phosphorylierung in Richtung der weniger effizienten anaeroben Glykolyse verschoben, wobei Lactat anfällt (**Infokasten 2**). Es kommt zu einem gesteigerten Glucoseverbrauch und gleichzeitig zu einer Akkumulation von Lactat im Körper. Dies kann zu einer Laktazidose führen. Gefährdet für diese Nebenwirkung sind insbesondere Patienten mit eingeschränkter Leber- und Nierenfunktion (verminderte Elimination von Metformin). Ein erhöhtes Risiko für eine Laktazidose besteht darüber hinaus bei Krankheiten, bei denen es zu einer Ge-

Infokasten 2: Pyruvat und Lactat

Im Zuge der Glykolyse wird Glucose zu Pyruvat abgebaut. Dieses wird unter aeroben Bedingungen in Mitochondrien oxidativ decarboxyliert, wobei Acetyl-Coenzym A entsteht. Dieses wird in den Citrat-Zyklus eingeschleust (Abb. 1). Das im Citrat-Zyklus entstehende NADH wird der Atmungskette zugeführt und dient somit der Synthese von ATP. Alternativ kann Pyruvat in der Leber für die Gluconeogenese verwendet werden oder in Form von Acetyl-Coenzym A der Fettsäuresynthese zugeführt werden.

Unter anaeroben Bedingungen wird Pyruvat jedoch reduziert, wobei Lactat entsteht (Abb. 1) und NADH zu NAD⁺ oxidiert wird. Lactat kann allerdings nicht weiter verstoffwechselt werden – außer durch die umgekehrte Reaktion zurück zu Pyruvat, die nur unter aeroben Bedingungen abläuft, wenn genügend NAD⁺ zur Verfügung steht.

webehypoxie kommt, wie Herzinsuffizienz, Lungenembolie, Infarkten und Schockzuständen [9, 16, 48].

Metformin verursacht zwar nur sehr selten eine Laktazidose, diese endet jedoch oft tödlich. Tückisch bei der Laktazidose ist, dass sie unspezifisch beginnt. Der Patient leidet zunächst unter Bauchschmerzen, Übelkeit und Erbrechen, Müdigkeit, Unruhe, Atemnot sowie Fieber und Kreislaufstörungen. Rund die Hälfte der Laktazidose-Fälle verläuft tödlich, da eine intensivmedizinische Betreuung oft zu spät einsetzt. Parallel zu einer Zunahme der Verordnungshäufigkeit trat eine Laktazidose als Nebenwirkung des Metformins in den vergangenen zehn Jahren vermehrt auf. So wurden von 2002 bis 2008 in der Europäischen Union 37 Todesfälle unter Metformin gemeldet, von denen 29 durch eine Laktazidose bedingt waren.

Neuropathie durch Mangel an Vitamin B₁₂

Die regelmäßige Einnahme von Metformin stört darüber hinaus in erheblichem Umfang die Aufnahme von Vitamin B₁₂ aus der Nahrung, indem es die aktive Calcium-abhängige Resorption des Komplexes aus Vitamin B₁₂ und Intrinsic Factor hemmt. Ein Mangel an Vitamin B₁₂ und/oder Folsäure kann zu einer Störung im Methylgruppenstoffwechsel führen, der auch die mitochondriale Integrität beeinträchtigt.

Ein funktioneller bzw. metabolischer Vitamin-B₁₂-Mangel manifestiert sich in Form eines erhöhten Methylmalonsäure-Serumspiegels und neurologischer Symptome.

Über Enzyme des Fettsäuremetabolismus spielt Vitamin B₁₂ auch eine wichtige Rolle bei der Regulierung des in den Mitochondrien ablaufenden Citrat-Zyklus. Der Citrat-Zyklus bildet die metabolische Drehscheibe unseres Organismus, da dieser Stoffwechselkreislauf nahezu alle Abbau-, aber auch viele Biosynthesewege von Kohlenhydraten, Aminosäuren und Lipiden miteinander verbindet (Abb. 1). Die Abbauprodukte dieser drei Makronährstoffe (z.B. Acetyl-Coenzym A) werden im Citrat-Zyklus vollständig metabolisiert und danach der gemeinsamen Endstrecke der mitochondrialen Atmungskette zur ATP-Produktion zugeführt.

Vitamin B₁₂ fungiert im Citrat-Zyklus als Coenzym der Methylmalonyl-CoA-Mutase, die die Umwandlung von

Methylmalonyl-CoA zu Succinyl-CoA katalysiert. Ist dieser Stoffwechselweg aufgrund eines Mangels an Vitamin B₁₂ beeinträchtigt, kommt es zu einer Anhäufung von Methylmalonsäure im Blut sowie einer vermehrten Ausscheidung der Methylmalonsäure im Urin (funktioneller Vitamin-B₁₂-Mangel). Die Stoffwechsellistung des Citrat-Zyklus wird durch einen Mangel an Vitamin B₁₂ beeinträchtigt, sodass als Folge eines medikationsbedingten Vitamin-B₁₂-Mangels auch die mitochondriale Verwertung von Fetten und Kohlenhydraten gestört wird. Dies kann sich in einem Anstieg des Lactat/Pyruvat-Quotienten äußern (Infokasten 2).

Hinweise für die Praxis

Bei jedem Diabetiker, der mit Metformin behandelt wird, sollte der Vitamin-B₁₂-Haushalt in Form aussagekräftiger metabolischer Parameter ein- bis zweimal jährlich kontrolliert werden. Valide Parameter zur Feststellung eines metabolischen Vitamin-B₁₂-Mangels sind: Holo-Transcobalamin (Plasma): <70 pmol/l; Homocystein (Plasma): ≥ 10 μmol/l; Methylmalonsäure (Serum): >40 μg/l; Methylmalonsäure (Urin): ≥ 1,60 mg/g Creatinin. Ein bestehender Mangel sollte durch Zufuhr von Vitamin B₁₂ entsprechend kompensiert werden.

Der Substrat-Stress in Form von zu viel Zucker und zu viel Fett im Blut führt beim Diabetiker im Rahmen der mitochondrialen Atmungskette zu einer vermehrten Bildung von Superoxid-Radikalen. Diese Komplex-I-abhängige Superoxidradikal-Produktion ist eine treibende Kraft für die Entwicklung diabetischer Makro- und Mikroangiopathien (z. B. diabetische Retinopathie). Sie wird durch die metabolische Belastung einer Hyperhomocysteinämie (Folge eines Mangels an Vitamin B₆, B₁₂ und Folsäure) kombiniert mit einer Hyperglykämie stimuliert [75, 76].

Neben einer ausreichenden Versorgung mit Vitamin B₁₂ ist die Supplementierung von mitotropen Mikronährstoffen wie α-Liponsäure, Coenzym Q₁₀, Thiamin (Vitamin B₁), Taurin und Magnesium (Abb. 1, Tab. 1) ein therapeutisches Muss in der Primär- und Sekundärprävention diabetischer Folgeschäden.

CSE-Hemmer („Statine“)

Weltweit zählen Statine zu den am häufigsten verordneten Medikamenten. Aufgrund der Cholesterolsenkenden Wirkung haben sie sich seit Jahren in der Sekundärprävention von kardiovaskulären Erkrankungen (z. B. Herzinfarkt, Schlaganfall) etabliert. Statine hemmen allerdings nicht nur die Cholesterolsynthese, sondern auch die Synthese anderer aus Isopentenylpyrophosphat aufgebaute Biomoleküle (Abb. 4), so auch die körpereigene Synthese des Coenzym Q₁₀.

Wie die Marktrücknahme von Cerivastatin (ehemals Lipobay®) anschaulich zeigt, betrifft die gefährlichste UAW, die im Rahmen einer Statin-Therapie auftreten kann, die Skelettmuskulatur, wobei das Spektrum von einer leichten Muskelschwäche bis hin zur lebensbedrohlichen Rhabdomyolyse reicht. In der Datenbank der amerikanischen Arzneimittelbehörde wurden von Oktober 1997 bis Dezember 2000 ins-

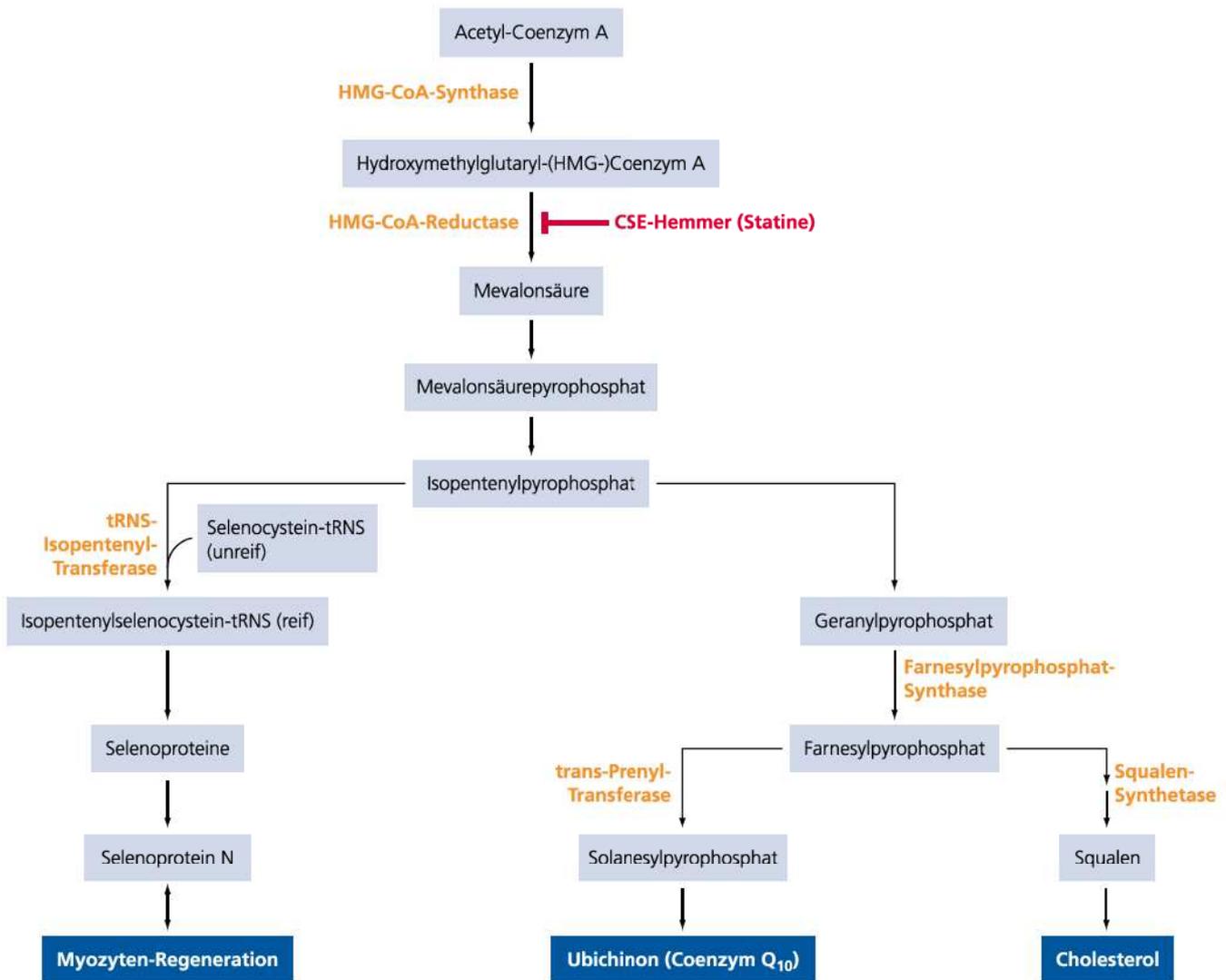


Abb. 4. Statine vermindern durch Hemmung der Mevalonsäure-Synthese nicht nur die Synthese von Cholesterin, sondern auch die Synthese des Coenzym Q₁₀. CoA: Coenzym A; tRNS: Transfer-Ribonukleinsäure

gesamt 772 Fälle von Statin-induzierten Rhabdomyolysen dokumentiert, von denen 387 unter Cerivastatin auftraten. Bis zur Marktrücknahme von Cerivastatin im August 2001 ereigneten sich unter der Therapie mit diesem Statin weltweit 52 Todesfälle [4, 5, 51, 52, 59].

Statin-induzierte Myotoxizität

Bei der Pathogenese Statin-induzierter Muskelschäden spielt neben der Hemmung der Mevalonsäure-Synthese, aufgrund derer die Synthese von Selenoproteinen beeinträchtigt wird (Abb. 4), eine Reihe von Störungen der mitochondrialen Funktion eine Rolle [14, 23, 38, 47, 71]. Darunter sind vor allem zu nennen:

- eine dosisabhängige Depletion des mitochondrialen Substrats Coenzym Q₁₀
- eine direkte Hemmung von Enzymkomplexen der mitochondrialen Atmungskette
- eine Beeinträchtigung des transmitochondrialen Elektronentransfers und der oxidativen Phosphorylierung
- eine verminderte Synthese von Häm A
- eine Depletion der mtDNS

Hemmung von Enzymkomplexen der Atmungskette

Statine haben abhängig von ihrer Struktur einen unterschiedlichen Einfluss auf die Aktivität der mitochondrialen Atmungskettenkomplexe. Während Simvastatin die Komplexe I, II + III, IV und V hemmt (mit der stärksten Wirkung auf die Komplexe II + III und V), interferiert Pravastatin kaum mit der Atmungskette bzw. der oxidativen Phosphorylierung. Vergleicht man die chemischen Strukturen der beiden Statine, fällt auf, dass Simvastatin – wie im Übrigen auch die meisten anderen Statine – lipophiler ist als Pravastatin (Abb. 5) [25, 47]. Die Lipophilie der Verbindungen dürfte für ihre Aufnahme über die mitochondrialen Membranen und ihre Affinität zu verschiedenen Atmungskettenkomplexen eine wesentliche Rolle spielen. Bemerkenswert ist, dass in drei großen Pravastatin-Studien (CARE, LIPID, WOSCOP), an denen insgesamt 19 592 Patienten teilnahmen, über keinen Fall einer Rhabdomyolyse berichtet wurde – im Gegensatz zur 4S-Studie mit Simvastatin und zur EXCEL-Studie mit Lovastatin [4, 22, 27, 51, 52]. In der 4S-Studie trat zwar nur ein Fall einer Myopathie unter 1399 Patienten, die täglich 20 mg Simvastatin einnahmen, und kein Myopathieereignis bei

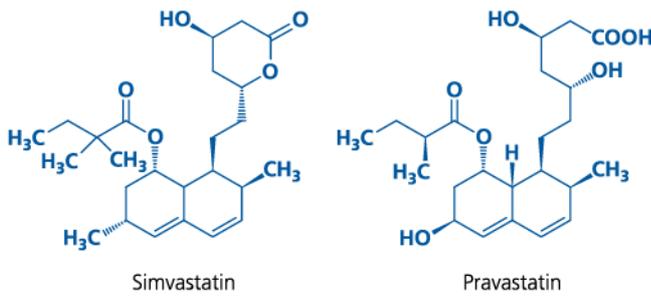


Abb. 5. Strukturformeln von Simvastatin und Pravastatin

822 Patienten mit einer Tagesdosis von 40 mg auf [52]. In der EXCEL-Studie ereigneten sich nur ein Fall unter 4933 Patienten, die für 48 Wochen mit bis zu 40 mg Lovastatin pro Tag behandelt wurden, und vier Fälle bei 1649 Patienten unter 80 mg Lovastatin pro Tag [4]. Andererseits sind aber zahlreiche Einzelfallberichte über Rhabdomyolysen publiziert. Nach einer Recherche in der Literaturdatenbank „MedLine“ wurden innerhalb von fünf Jahren 71 Berichte über Rhabdomyolysen unter Statintherapie veröffentlicht [77].

Depletion von Coenzym Q₁₀

Coenzym Q₁₀ (Ubichinon/Ubichinol) übernimmt als essenzieller Bestandteil mitochondrialer Enzymkomplexe eine zentrale Aufgabe bei der Bereitstellung von Energie in Form von ATP. Dabei fungiert das Vitaminoid als Elektronentransporter im Vorfeld der oxidativen Phosphorylierung (Komplex I–III). Coenzym Q₁₀ stabilisiert darüber hinaus die Zellmembranen und greift durch Beeinflussung der Membranfluidität regulierend in die Funktion von Ionenkanälen (Calciumkanäle) und damit indirekt in die Zell-Zell-Kommunikation ein. Das lipophile Antioxidans schützt zusammen mit Vitamin E die Phospholipide der Zellmembranen vor radikalinduzierten Schäden und wirkt einer Lipidperoxidation (z. B. LDL-Cholesterol) entgegen. Organe und Gewebe mit hohem Energieumsatz, wie das Herz oder die Skelettmuskulatur, sind besonders reich an Coenzym Q₁₀. Eine Coenzym-Q₁₀-Insuffizienz kann die Leistungsfähigkeit des gesamten Organismus beeinträchtigen [12, 17, 23, 25, 44].

Bereits Anfang der 1990er-Jahre wurde in ersten Arbeiten über eine Abnahme der Coenzym-Q₁₀-Konzentrationen im Serum durch Statine berichtet. Mittlerweile liegt eine Vielzahl von kontrollierten Studien am Menschen vor, die belegen, dass der Coenzym-Q₁₀-Status unter Statin-Gabe beeinträchtigt ist. Studien an Patienten mit Hypercholesterinämie zeigen unter anderem eine signifikante und dosisabhängige Reduktion der Coenzym-Q₁₀-Spiegel im Serum unter einer Therapie mit Pravastatin oder Lovastatin [36, 37].

In verschiedenen Studien konnte gezeigt werden, dass Patienten mit niedrigem Cholesterolspiegel ein erhöhtes Mortalitätsrisiko durch Herzinsuffizienz haben [78–80]. In einer aktuellen randomisierten, Plazebo-kontrollierten Interventionsstudie mit 443 Probanden im Alter von 70 bis 88 Jahren senkte die kombinierte Gabe von Coenzym Q₁₀ und Selen die kardiovaskuläre Mortalität um 47% (Verum 5,9% versus Plazebo 12,6% nach 5,2 Jahren; p=0,015) [81]. Die Blutspiegel des Herzinsuffizienzmarkers NT-proBNP (N-terminales

Fragment des Vorläuferproteins des natriuretischen Peptids vom Typ B) lagen in der Verum-Gruppe mit 215 ng/l deutlich niedriger als in der Plazebo-Gruppe mit 304 ng/l (p=0,014). In dieser Studie wurde eine Kombination aus 200 mg Coenzym Q₁₀ und 200 µg Selen eingesetzt. Die Kombination dieser mitotropen Mikronährstoffe ist sinnvoll, da Selen über die Thioredoxin-Reductase für die Regeneration von Coenzym Q₁₀ und Vitamin C wichtig ist.

Das Nebenwirkungsprofil der Statine beinhaltet neben gastrointestinalen und zentralen Störungen vor allem Nebenwirkungen, die den muskulären Energiestoffwechsel betreffen. Letzterer ist physiologischerweise eng mit dem Coenzym-Q₁₀-Status assoziiert. Einen biochemisch und pharmakologisch plausiblen Erklärungsansatz für muskuläre Nebenwirkungen liefert unter anderem eine mitochondriale Dysfunktion als Folge einer Statin-induzierten Coenzym-Q₁₀-Depletion, denn Müdigkeit, Schwäche, Muskelschmerzen (vor allem bei körperlicher Aktivität) und Myopathien wer-

Exkurs: Diabetogene Wirkung von Statinen

Die Ergebnisse einer 2010 veröffentlichten Metaanalyse von 13 kontrollierten und randomisierten Studien mit insgesamt 91 140 Teilnehmern und einer mittleren Nachbeobachtungszeit von etwa vier Jahren weisen auf einen Zusammenhang zwischen einer Statin-Therapie und einem erhöhten Risiko für eine Neuerkrankung an Diabetes mellitus hin [55]. Insgesamt ergab sich in dieser Analyse unter Statin-Therapie ein um 9% erhöhtes Diabetesrisiko (Odds-Ratio 1,09; 95%-Konfidenzintervall 1,02–1,17). Das diabetogene Risiko war dabei in allen ausgewerteten Studien ungefähr gleich hoch, sodass es sich um einen Klasseneffekt der Statine zu handeln scheint. Ein erhöhtes Diabetes-Risiko wurde vor allem in Studien beobachtet, an denen ältere Patienten teilnahmen. Ein direkter molekularer Mechanismus konnte bisher nicht geklärt werden.

Auch andere Arzneimittel wie Thiazide, die mit dem Haushalt mitotroper Mikronährstoffe (z. B. Magnesium) interferieren, erhöhen das Risiko für Glucosetoleranzstörungen. Daher ist nicht auszuschließen, dass die diabetogene Wirkung der Statine auf einer Statin-assoziierten mitochondrialen Dysfunktion beruht. Im Alter kommt es zu einem Abfall der Coenzym-Q₁₀-Spiegel im Pankreas und das könnte durch einen Statin-induzierten Q₁₀-Mangel verstärkt werden. Ferner nehmen im Alter Superoxid-induzierte Schäden der mitochondrialen DNS (mtDNS) zu. Alterungsprozesse werden neben der genetischen Disposition vor allem durch nukleäre und mitochondriale DNS-Mutationen und daraus resultierende mitochondriale Dysfunktionen bestimmt. Statine könnten das Auftreten von Schäden der mtDNS begünstigen, indem sie z. B. die mtDNS direkt schädigen oder den oxidativen Stress erhöhen und so indirekt zu einer Schädigung der mtDNS beitragen. Statin-induzierte Störungen des mitochondrialen Stoffwechsels könnten demnach an der Pathobiochemie einer potenziell diabetogenen Wirkung dieser Cholesterinsenker beteiligt sein [25].

den auch bei schlechter Coenzym-Q₁₀-Versorgung beobachtet [23, 25].

Hinweise für die Praxis

Da Statine dosisproportional zu einer Coenzym-Q₁₀-Depletion führen können, ist eine begleitende Supplementierung von Coenzym Q₁₀ in ausreichend hoher Dosierung (z. B. 100 mg/Tag p. o.) und guter Bioverfügbarkeit empfehlenswert, um die Funktion des Atmungskettenkomplexes I zu stützen und einer mitochondrialen Toxizität entgegen zu wirken. Eine Kontrolle des Coenzym-Q₁₀-Status kann unter der Therapie mit einem Statin sinnvoll sein. Bei den ersten Symptomen einer Myopathie sollte allerdings immer umgehend ein Arzt aufgesucht werden [7, 23, 25].

Paracetamol

Paracetamol ist eines der weltweit am meisten verkauften Analgetika und Antipyretika. Zugleich ist eine Vergiftung mit Paracetamol in den USA eine der häufigsten Ursachen für ein akutes Leberversagen. Pro Jahr treten dort über 100 000 Fälle mit Überdosierungen und bis zu 500 Todesfälle als Folge einer Paracetamol-Vergiftung auf [33]. In Deutschland sind Todesfälle aufgrund einer Paracetamol-Intoxikation im Vergleich zu England und den USA selten. Im Zeitraum von 1995 bis 2002 soll die Mainzer Giftnotrufzentrale 4021 Meldungen zur suizidalen oder parasuizidalen Paracetamol-Einnahme erhalten haben, das entspricht etwa 500 Fällen pro Jahr. Der Giftnotruf Erfurt registrierte 2010 rund 370 Fälle pro Jahr [69].

Paracetamol-induzierte Hepatotoxizität

Verantwortlich für die Hepatotoxizität des Paracetamols ist vor allem der im Rahmen der oxidativen Metabolisierung über das Cytochrom-P450-System (z. B. CYP2E1) entstehende Paracetamol-Metabolit N-Acetyl-p-benzochinonimin (NAPQI, **Abb. 6**). Diese Intermediärverbindung ist hochreaktiv und wird normalerweise durch Konjugation an intrazelluläre Verbindungen mit Thiolgruppen wie Glutathion (G-SH) inaktiviert. Wenn der zelluläre Glutathion-Pool depletiert wird oder die Kapazität der Glutathion-Transferase erschöpft ist, kann das anfallende NAPQI nicht mehr vollständig inaktiviert werden. In der Folge kann es zur Schädigung von Leberzellen kommen. Der initiale und irreversible Schritt ist dabei eine kovalente Bindung des Chinonimins an zelluläre Proteine, wodurch deren Struktur und Funktion modifiziert werden.

Mitochondriale Glutathion-Depletion und Erhöhung der Membranpermeabilität

Bei der Pathogenese der Paracetamol-induzierten Leberschäden spielen morphologische und funktionelle Veränderungen der hepatischen *Mitochondrien* durch N-Acetyl-p-benzochinonimin eine wesentliche Rolle [45, 50, 72]. Der reaktive Metabolit hat eine hohe Affinität zu mitochondrialen Proteinen und erhöht die Belastung der Lebermitochondrien mit Sauerstoff- und Stickstoffradikalen. Der mitochondriale

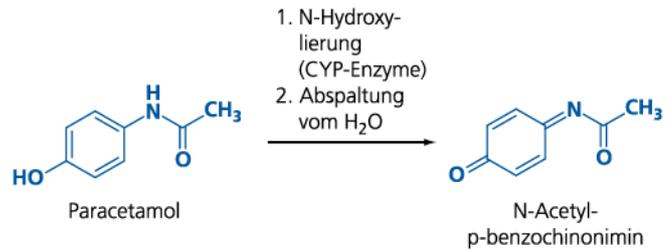


Abb. 6. Paracetamol und dessen reaktiver Metabolit N-Acetyl-p-benzochinonimin. CYP: Cytochrom P450

Glutathion-Pool wird dadurch beansprucht und depletiert. In der Folge kommt es zur Öffnung von Proteinporen der Mitochondrienmembran, sodass die Membranpermeabilität für kleine Ionen und Moleküle erhöht ist. Dies wiederum bedingt eine Schwellung der mitochondrialen Matrix und fördert die Lyse der äußeren Mitochondrienmembran. Von den betroffenen Mitochondrien werden in der Folge Apoptosis-Inducing Factor und Endonuclease G freigesetzt [3, 39]. Infolge der Überexpression dieser mitochondrialen Proteine kommt es zu einem Caspase-unabhängigen Abbau der zellulären DNS. Diese Prozesse münden in einer zentrilobulären Leberzellnekrose und schließlich im Leberversagen [26].

Dass diese Prozesse wesentlich zur Hepatotoxizität beitragen, wird durch die Ergebnisse einer aktuellen Studie an 40 Patienten mit Paracetamol-Vergiftung belegt. Als Zeichen einer mitochondrialen Schädigung konnte bei diesen Patienten unter anderem eine erhöhte Aktivität der Glutamat-Dehydrogenase (GDH) im Plasma nachgewiesen werden. Die Glutamat-Dehydrogenase ist ein Enzym, das ausschließlich in der mitochondrialen Matrix vorkommt und von der Leber exprimiert wird. Im Gegensatz zur Aspartat-Aminotransferase und der Alanin-Aminotransferase ist die GDH erst dann im Blut nachweisbar, wenn Leberzellen vollständig zerstört sind. Zusätzlich konnte bei den Patienten ein signifikanter Anstieg der Konzentration von mitochondrialer DNS und nukleären DNS-Fragmenten im Plasma nachgewiesen werden [42].

Hinweis für die Praxis

N-Acetylcystein hat sich als Antidot in der Therapie von Paracetamol-Vergiftungen bewährt. Durch N-Acetylcystein wird der mitochondriale und zelluläre Glutathion-Pool wieder aufgefüllt, ferner werden toxische Paracetamol-Metaboliten wie NAPQI unter Bildung ungiftiger Konjugate abgefangen und die Funktion der Lebermitochondrien wieder hergestellt. Wird N-Acetylcystein rechtzeitig und in ausreichend hoher Dosis verabreicht, kann hierdurch eine Progression zur irreversiblen Leberzellnekrose mit Leberversagen verhindert werden [10].

Valproinsäure

Das Breitspektrum-Antiepileptikum Valproinsäure (VPS) ist indiziert bei primär generalisierten sowie fokalen Epilepsien, daneben wird es in der Psychiatrie bei Patienten mit Bipolarstörungen zur Therapie der Manie sowie als Phasenprophylaktikum angewandt. Bei Kindern mit Epilepsie wird Valproinsäure häufig mit Carbamazepin kombiniert.

Bis 1994 starben unter einer antiepileptischen Therapie mit Valproinsäure weltweit über 130 Patienten an Leberversagen. Bei Patienten mit reversibler und irreversibler Hepatotoxizität werden die gleichen unspezifischen Symptome wie Anorexie, Übelkeit, Erbrechen, Müdigkeit, körperliches Unwohlsein, Lethargie, Schwächegefühl, Oberbauchbeschwerden, Hämatome, Nasenbluten und Zunahme von epileptischen Anfällen sowie erhöhte Leberwerte (z. B. Anstieg der Aminotransferase) beobachtet. Fieber tritt nur bei etwa der Hälfte der reversiblen Fälle, aber bei fast allen tödlichen Fällen auf [32]. Schwerwiegende oder tödliche Leberschäden sind vor allem unter einer antiepileptischen Kombinationstherapie bei Kleinkindern im Alter unter zwei Jahren mit schweren Epilepsien beschrieben. Patienten unter Therapie mit Valproinsäure, vor allem Säuglinge und Kleinkinder, sollten engmaschig ärztlich auf Anzeichen einer Hepatotoxizität überwacht werden.

Valproinsäure ist eine verzweigt-kettige Fettsäure mit acht Kohlenstoffatomen (Abb. 7). Sie kann in der Leber wie andere Pharmaka durch Glucuronidierung oder oxidativ durch

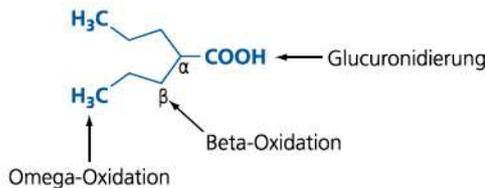


Abb. 7. Valproinsäure kann über verschiedene Wege metabolisiert werden

Infokasten 3: Metaboliten der Valproinsäure

Valproinsäure (VPS) wird in der Leber entweder durch direkte Glucuronidierung oder Omega-Oxidation im endoplasmatischen Retikulum bzw. Zytoplasma oder aber durch Beta-Oxidation in Mitochondrien metabolisiert (Abb. 8). Während bei der Beta-Oxidation vergleichsweise harmlose Metaboliten entstehen, werden bei der Omega-Oxidation toxische Metaboliten (z. B. 4-Hydroxy-Valproinsäure, 4-en-Valproinsäure [4-en-VPS], Propionsäuremetaboliten) gebildet. Unter normalen Bedingungen wird Valproinsäure überwiegend durch Beta-Oxidation und Glucuronidierung metabolisiert, während die Omega-Oxidation nur eine untergeordnete Rolle spielt. Bei hohen Dosierungen (z. B. bei suizidaler Absicht) steigt der Anteil der Omega-Oxidation, sodass vermehrt toxische Metaboliten entstehen. Diese werden unter anderem für die Valproinsäure-induzierte Hepatotoxizität und eine Hyperammonämie verantwortlich gemacht. 4-en-VPS ist ein potenter Inhibitor der Beta-Oxidation von Fettsäuren (Abb. 8, Schritt 4) und gilt als Induktor einer mikrovesikulären Steatose (Verfettung). Die bei der Omega-Oxidation entstehenden toxischen Metaboliten können zudem die Carbamoylphosphat-Synthase hemmen, die den ersten Schritt des Harnstoffzyklus katalysiert (Abb. 8, Schritt 5). Die daraus resultierende Beeinträchtigung der Harnstoffausscheidung mündet in einer Akkumulation von Ammoniak mit dem Risiko für eine hyperammonämische Enzephalopathie [11, 30, 35].

Cytochrom-P450-Enzyme metabolisiert werden. Als Fettsäure kann Valproinsäure aber auch in Mitochondrien eingeschleust und der Beta-Oxidation zugeführt werden werden (Infokasten 3, Abb. 7). Insgesamt sind mehr als 20 Valproinsäure-Metaboliten bekannt. Hauptmetabolit ist unter normalen Bedingungen 3-Keto-Valproinsäure, ein Produkt der Beta-Oxidation.

Valproinsäure-induzierte Hepatotoxizität

Unter einer Therapie mit Valproinsäure können schwerwiegende bis tödlich verlaufende Leberfunktionsstörungen auftreten. In Fällen mit fatalem Ausgang wurde ein hepatozellulärer Schaden mit mikrovesikulärer Steatose, Zellschwellung und Nekrose einzelner Zellen beobachtet. Bei einer mikrovesikulären Steatose sind die Hepatozyten mit zahlreichen Lipidvesikeln gefüllt, die vor allem Triglyceride enthalten. Ein zentrales Kompartiment der Valproinsäure-induzierten Hepatotoxizität sind die Mitochondrien. Valproinsäure verursacht strukturelle Veränderungen an der inneren Mitochondrienmembran, insbesondere der Proteinkonformation. Elektronenmikroskopische Untersuchungen der Lebermitochondrien von epileptischen Kindern mit Valproinsäure-bedingten Leberschäden zeigen geschwollene Lebermitochondrien, desorganisierte Cristae und eine erhöhte Matrixdichte [41, 61–63].

Hemmung der Beta-Oxidation

Zur Entwicklung der mikrovesikulären Steatose scheinen eine Hemmung des Enzyms Carnitin-Palmitoyl-Transferase I durch Valproinsäure sowie eine starke Beeinträchtigung der mitochondrialen Beta-Oxidation von mittel- und langkettigen Fettsäuren durch den Valproinsäure-Metaboliten 4-en-VPS wesentlich beizutragen [1, 20, 40]. Fettsäuren können der Beta-Oxidation nur dann zugeführt werden, wenn sie aus dem Zytoplasma in die Mitochondrien gelangen. Langkettige Fettsäuren können die innere Mitochondrienmembran allerdings nur passieren, wenn sie zuvor an Carnitin gebunden wurden, also in Form eines Carnitin-Esters (Acyl-Carnitin) [25]. Valproinsäure stört diesen Prozess, indem sie das Enzym Carnitin-Palmitoyltransferase(CPT) I hemmt, das die Bindung von Fettsäuren an Carnitin katalysiert. Zusätzlich vermindert Valproinsäure den zellulären Carnitin-Uptake über eine Hemmung der Aktivität membranständiger Carnitin-Transporter (Abb. 8, Schritt 2).

Valproinsäure verursacht Carnitin-Mangel

Neben den genannten direkten Wirkungen auf Carnitin-gekoppelte Transportvorgänge beeinträchtigt Valproinsäure die Beta-Oxidation indirekt, indem sie – wie durch eine Reihe von klinischen Studien belegt wurde – zu einem systemischen Carnitin-Mangel führt. Hieran sind verschiedene Mechanismen beteiligt. Valproinsäure vermindert die endogene Biosynthese von L-Carnitin (Abb. 8, Schritt 3) durch den erhöhten Verbrauch von L-Methionin im Rahmen der mitochondrialen Beta-Oxidation von Valproinsäure und zum anderen durch eine verringerte Verfügbarkeit an Alpha-Ketoglutarat [11, 35].

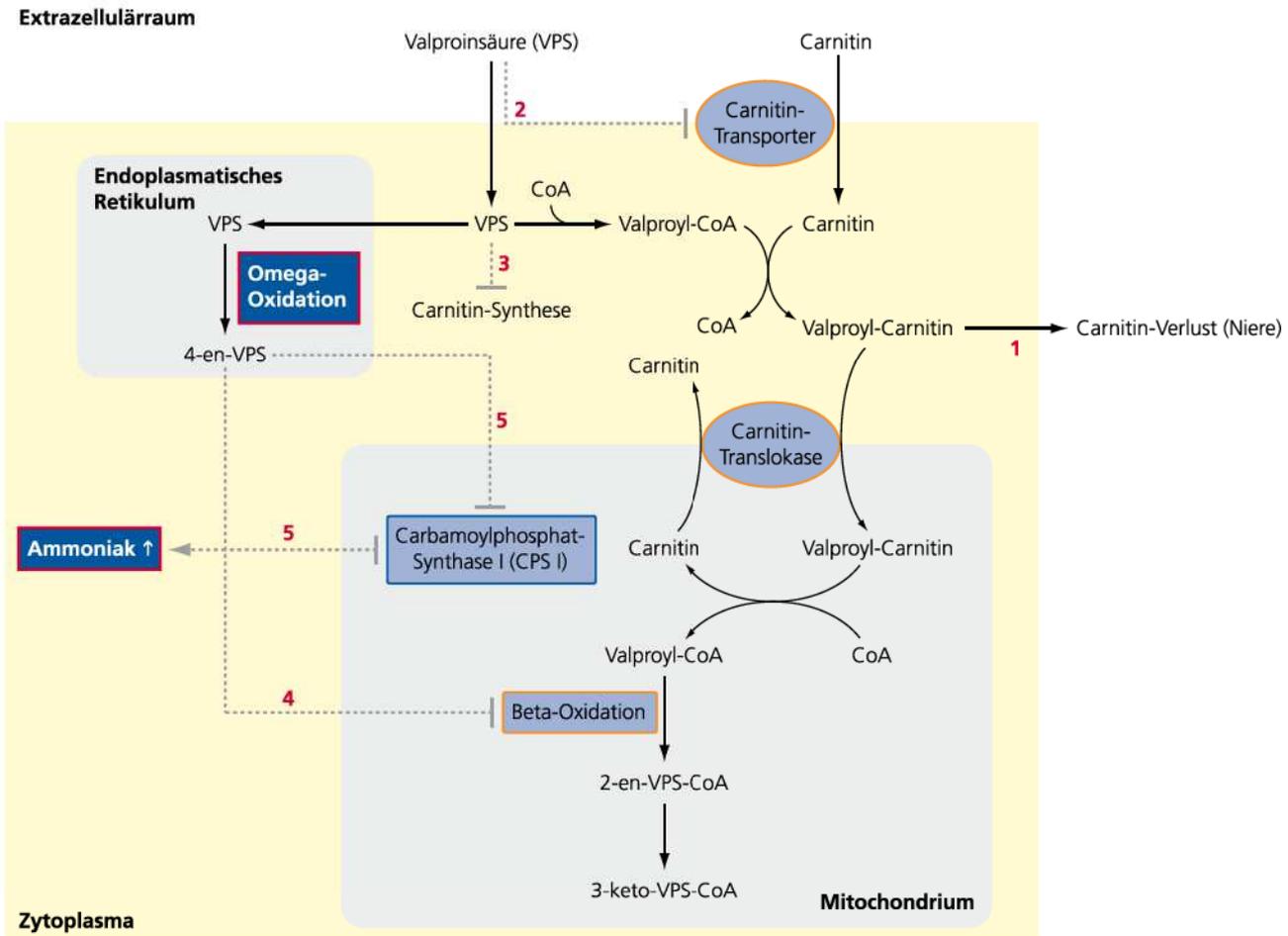


Abb. 8. Wechselwirkungen zwischen Valproinsäure und L-Carnitin [modifiziert nach 82]. Erläuterungen siehe Text. CoA: Coenzym A

Der Niere kommt für die Homöostase des Carnitin-Haushalts eine zentrale Stellung zu: Über 95% des ultrafiltrierten Carnitins werden wieder resorbiert. Die renale Clearance von Fettsäure-gebundenem (Acyl-)Carnitin ist signifikant höher (>3-fach) als die des freien Carnitins. Valproinsäure bindet an L-Carnitin (Valproyl-Carnitin), sodass auch eine erhöhte Ausscheidung von Valproyl-Carnitin zu einem iatrogenen Carnitin-Mangel führen kann (Abb. 8, Schritt 1).

Ein Carnitin-Mangel infolge einer Valproinsäure-Therapie manifestiert sich im Carnitin-Haushalt durch einen Abfall des freien und totalen Carnitin-Gehalts im Serum (<35 µmol/l) und in der Leber sowie einen Anstieg der Acyl-Carnitin-Spiegel im Serum mit erhöhten renalen Verlusten an Acyl-Carnitin und verringerter renaler Reabsorption von filtriertem L-Carnitin.

Carnitin beeinflusst den Metabolismus und damit die Verträglichkeit von Valproinsäure

Es wird postuliert, dass L-Carnitin der Produktion toxischer Valproinsäure-Metaboliten entgegen wirkt (Infokasten 3), indem es den Anteil der mitochondrialen Beta-Oxidation am Metabolismus der Valproinsäure erhöht und somit den Anteil der zytosolischen Omega-Oxidation vermindert. L-Carnitin könnte demnach die Bildung von Metaboliten, die bei der Valproinsäure-induzierten Hepatotoxizität und Hyperammonämie eine pathogenetische Rolle spielen, vermindern.

Umgekehrt erhöht ein Valproinsäure-bedingter Carnitin-Mangel die Hepatotoxizität des Antiepileptikums und begünstigt die Entwicklung einer hyperammonämischen Enzephalopathie [11, 35]

Weitere Mechanismen der Hepatotoxizität

Bei der Hepatotoxizität der Valproinsäure dürften neben der Hemmung der mitochondrialen Fettsäure-Oxidation aber auch eine Öffnung von mitochondrialen Permeabilitäts-poren mit Entkopplung der oxidativen Phosphorylierung und nachfolgendem Verlust an ATP sowie eine Depletion von Coenzym A durch Reaktion von Valproinsäure und Coenzym A unter Bildung von Valproyl-Coenzym A pathophysiologisch bedeutsam sein (Tab. 6) [54, 68].

Weiterhin spielt der hepatozelluläre Glutathion-Status als antioxidativer Schutzfaktor vor zytotoxischen Metaboliten der Valproinsäure eine wichtige Rolle. Es existieren zwei hepatozelluläre Glutathion-Pools: der zytosolische mit 85% und der mitochondriale mit 15% des gesamten zellulären Glutathions. Da Mitochondrien die enzymatische Ausstattung fehlt, um L-Glutathion eigenständig zu synthetisieren, muss das Tripeptid energieabhängig aus dem Zytoplasma in die Mitochondrien aufgenommen werden [24]. Der mitochondriale Glutathion-Pool ist von zentraler Bedeutung für den Zellschutz, da er einen direkten Einfluss auf die funktionelle Integrität der mitochondrialen Membranen und den Redox-

Tab. 6. Mechanismen der mitochondrialen Toxizität von Valproinsäure (Auswahl) nach [25]

Angriffspunkt	Mechanismen
Beta-Oxidation	Hemmung der mitochondrialen Beta-Oxidation von Fettsäuren, Alkylierung von Schlüsselenzymen (z. B. Acyl-Coenzym-A-Dehydrogenase)
L-Carnitin	Hemmung der Carnitin-Palmitoyl-Transferase 1 (CPT1), Carnitin-Mangel durch Ausscheidung von Valproyl-Carnitin und Hemmung der Carnitin-Biosynthese (Reduktion von Alpha-Ketoglutarat und Substratmangel an L-Methionin)
L-Glutathion-System	Mitochondriale Glutathion-Depletion, Lipidperoxidation
Coenzym A	Depletion von Coenzym A, dadurch geringere Verfügbarkeit von Acetyl-Coenzym A
Mitochondrienmembran	Öffnung von Permeabilitätsporen, Entkopplung der oxidativen Phosphorylierung
Mitochondrienintegrität	Schädigung der inneren Mitochondrienmembran, Schwellung, Matrixveränderungen, Desorganisation der Cristae

status hat. Mit hepatotoxischen Konsequenzen ist zu rechnen, wenn dieser Pool um mindestens 50% entleert wird [65]. Da Mitochondrien darüber hinaus die Fähigkeit fehlt, Glutathion-Disulfid (oxidiertes Glutathion, GS-SG) auszuschleusen, reagieren sie wahrscheinlich empfindlicher auf eine Proteinthiol-Oxidation, also eine Oxidation von SH-Gruppen in mitochondrialen Proteinen, als der Rest der Zelle [43]. Valproinsäure verursacht eine moderate Glutathion-Depletion im Zytosol. Im Rahmen der Omega-Oxidation von Valproinsäure entstehen reaktive Zwischenprodukte (z. B. 4-en-VPS), die in der Lage sind, den mitochondrialen Glutathion-Pool zu entleeren. Der Metabolit 4-en-VPS hemmt darüber hinaus die mitochondriale Glutathion-Disulfid-Reductase.

Tierexperimentelle und klinische Studien belegen, dass Störungen in der mitochondrialen Glutathion-Homöostase die hepatotoxische Wirkung der Valproinsäure erhöhen. Im Rahmen der Inaktivierung und Entgiftung von Valproinsäure-Metaboliten (z. B. 4-en-VPS) spielt die Konjugation mit Glutathion eine wichtige Rolle. Eine zelluläre Glutathion-Depletion beeinträchtigt die hepatozelluläre Entgiftung (da die Bildung von Glutathion-Konjugaten nur noch eingeschränkt möglich ist; vgl. Paracetamol) und begünstigt daher das Risiko für radikalinduzierte Leberschäden [29, 53].

Vitamin C, Vitamin E, N-Acetylcystein und L-Carnitin erhöhen die antioxidative Kapazität und wirken einer verstärkten Lipidperoxidation durch 4-en-Valproinsäure in Hepatozyten entgegen. Valproinsäure-bedingten Leberschäden konnte bei Patienten mithilfe des Glutathion-Prodrugs N-Acetylcystein erfolgreich vorgebeugt werden [18].

Hinweise für die Praxis

Valproinsäure ist aufgrund einzelner Fallberichte bei Patienten mit Mitochondriopathien oder mitochondrialen Funktionsstörungen (z. B. CPT-II-Mangel) kontraindiziert, da ein akutes Leberversagen auch nach einer zunächst guten Therapiephase bei Progression der Grundkrankheit nicht ausgeschlossen werden kann.

Generell sollte unter einer Therapie mit Valproinsäure zur Vorbeugung medikationsbedingter Störungen des Carnitin-Haushalts und der Fettsäure-Beta-Oxidation L-Carnitin supplementiert werden (Erwachsene: 3-mal 1000 mg/Tag p. o.; Kinder: 3-mal 500 mg/Tag p. o. als Carnitintartrat).

Die Supplementierung von Vitamin C (z. B. 500 mg/Tag p. o.), Vitamin E (z. B. 200 I.E./Tag p. o.) und des Glutathion-Prodrugs N-Acetylcystein (z. B. 600 mg/Tag p. o.) wirkt einer Valproinsäure-induzierten Glutathion-Depletion entgegen und unterstützt die hepatozelluläre Entgiftung. Für Patienten mit einer akuten Überdosierung von Valproinsäure, die bereits Bewusstseinsstörungen aufweisen, wird initial die intravenöse Applikation von 100 mg L-Carnitin pro kg KG gefolgt von 50 mg L-Carnitin pro kg KG alle acht Stunden bis zum Abfall der Ammoniumspiegel und Verbesserung der klinischen Symptomatik empfohlen [49].

Zusammenfassung

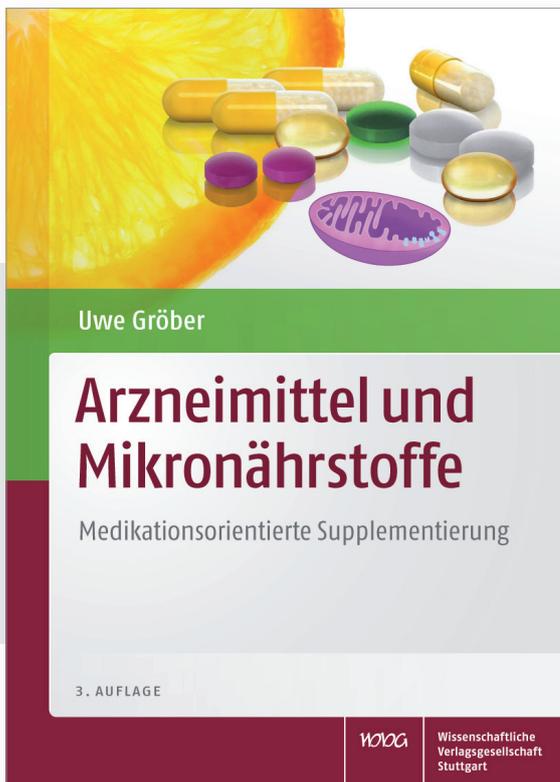
Der medikationsorientierte Einsatz von mitotropen Mikronährstoffen wie Coenzym Q₁₀ und L-Carnitin kann nicht nur das Risiko für unerwünschte Arzneimittelwirkungen verringern und die Lebensqualität der behandelten Patienten verbessern, sondern auch das pharmakologische, immunologische und metabolische Wirkprofil eines Arzneimittels erweitern. Darüber hinaus beinhaltet eine auf die Medikation ausgerichtete Supplementierung von Vitaminen und anderen Mikronährstoffen ein hohes Potenzial, Arznei- und Therapiekosten im Gesundheitssystem einzusparen.

Mitochondrial toxicity of drugs

Considering the complexity of mitochondria, it is not surprising that the pathogenesis of adverse drug events often develop on drug-induced mitochondrial injury. Drug induced mitochondrial toxicity can occur through several mechanisms, such as depletion of mtDNA (e.g. NRTI), inhibition of fatty acid beta-oxidation (e.g. valproic acid), opening of the mitochondrial permeability transition pore (e.g. anthracyclines), formation of mitochondrial oxidative stress and depletion of mitochondrial glutathione pool (e.g. acetaminophen), uncoupling of electron transport from ATP synthesis (e.g. tamoxifen) and inhibition of mitochondrial electron transport chain complexes (e.g. simvastatin). This review focuses on the mitochondrial toxicity of drugs in general and explains the practical relevance of these adverse drug events according to specific drugs (metformin, statins, acetaminophen, valproic acid). Furthermore the significance of mitotropic micronutrients such as coenzyme Q10, L-carnitine and glutathione in the prevention and management of drug-induced mitochondrial injury is discussed.

Literatur

Das Literaturverzeichnis finden Sie im Internet (<http://www.medmopharm.de>) unter „Archiv“, „Literatur“, Heft 12/2012.



Von Apotheker Uwe Gröber.

3., aktualisierte und erweiterte Auflage 2014.
XXIV, 478 Seiten. 100 farbige Abbildungen.
79 farbige Tabellen. Format 17,0 x 21,5 cm.
Gebunden. € 49,- [D]
ISBN 978-3-8047-3178-3

Therapie optimieren, Nebenwirkungen reduzieren!

Eine Vielzahl unerwünschter Arzneimittelwirkungen kann sich auf dem Boden medikationsbedingter Störungen des Mikronährstoffhaushalts entwickeln. Eine Langzeittherapie mit *Corticoiden* steigert das Risiko für eine Corticoidinduzierte Osteoporose. *Thiazid- oder Schleifen-diuretika* führen zu einem renalen Verlust an Magnesium und Kalium, der das Risiko für metabolische Störungen (z.B. Triglyceridämie, Insulinresistenz) steigert. *Metformin* beeinträchtigt die diätetische Verfügbarkeit von Vitamin B₁₂ und begünstigt hierüber neurologische Störungen. Eine cholesterinsenkende Therapie mit Statinen führt zu Störungen des Coenzym-Q₁₀-Haushalts und des mitochondrialen Energiestoffwechsels, die sich in Form von Myopathien und Neuropathien äußern können. Wer die Ursachen kennt, kann Risiken ausschalten und Mikronährstoffe gezielt einsetzen. Machen Sie die „Wechselwirkungen zwischen Arzneimitteln und Mikronährstoffen“ zu Ihrem Thema! Nutzen Sie als Arzt oder Apotheker dieses Potenzial zur Optimierung der Therapie Ihrer Patienten.

Von Apotheker Uwe Gröber und Prof. Dr. Klaus Kisters

2014. Ca. 150 Seiten. 63 farb. Abbildungen. 10 farb. Tabellen.
35 farbige Illustrationen. Format 15,3 x 23 cm. Kartoniert.
Einzelpreis: € 14,80 [D]
ISBN 978-3-8047-3267-4
PZN 10743788

Staffelpreise pro Stück:
ab 10 Expl. € 10,50 [D]
ab 20 Expl. € 9,50 [D]
ab 30 Expl. € 8,50 [D]
ab 50 Expl. € 7,50 [D]

Vorsicht! Vitamin- und Mineralstoff-Räuber!

Gehören auch Sie zu den vielen Menschen, die regelmäßig Medikamente einnehmen? Ob Antibabypille, Antibiotika, Blutdrucksenker, Cholesterinsenker, Diabetesmittel, Harntreibende Medikamente, Krebsmedikamente, Magen-Darm-Mittel oder Osteoporosemittel: Viele Medikamente „rauben“ Ihnen lebensnotwendige Vitamine und Mineralstoffe.

Der medikationsbedingte Mangel an Mikronährstoffen ist nicht selten die unerkannte Ursache für Arzneimittelnebenwirkungen. Symptome wie Abgeschlagenheit, Depressionen, Konzentrationsstörungen, Reizbarkeit, Schlafstörungen bis hin zur Demenz können damit zusammenhängen.

Das muss nicht sein! Wer über derartige Folgen informiert ist, kann vorbeugen, Nebenwirkungen vermeiden und seine Arzneimitteltherapie optimieren. Worauf Sie dabei achten müssen und wie Sie Ihre Lebensqualität verbessern können, lesen Sie in diesem Ratgeber.



Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart
Birkenwaldstraße 44 | 70191 Stuttgart
Telefon 0711 2582 -341 | Telefax 0711 2582 -390
www.wissenschaftliche-verlagsgesellschaft.de