

Nedsat koenzym Q10 kan være årsag til statinassocieret myopati

Mette Lundgren Nielsen¹, Manan Pareek² & Jan Erik Henriksen²

RESUME

Statinbehandling kan give muskulære bivirkninger. Nedsat syntese af koenzym Q10 (coQ10) og efterfølgende respirationskædedysfunktion har været foreslået som årsagen. Ved en litteraturgennemgang er den foreliggende evidens herfor dog fundet utilstrækkelig. Det er således uklart, om statinbehandling påvirker intramuskulær coQ10 og mitokondriefunktionen, og om coQ10-tilskud medfører en bedring af symptomerne ved statinassocieret myopati. Grundet en særdeles lav bivirkningsfrekvens kan coQ10-tilskud dog afprøves hos patienter, hvis muskelgener ikke kan håndteres på anden vis.

3-hydroxy-3-metylglutaryl-koenzym A (HMG-coA)-reduktase-hæmmere, statiner, hæmmer kompetitivt HMG-coA-reduktase, som katalyserer det hastighedsbegrænsende trin i kolesterolsyntesen, hvilket ultimativt fører til et fald i plasmakoncentrationen af lavdensitetslipoprotein (LDL)-kolesterol. Statiner reducerer signifikant morbiditeten og mortaliteten ved kardiovaskulær sygdom [1]. Som gruppe er stati-

ner det hyppigst anvendte receptpligtige lægemiddel i verden [2]. Næsten 10% af den danske befolkning er p.t. i behandling med statiner, hovedsageligt simvastatin, og forbruget er stigende [3].

De væsentligste bivirkninger af statinerne udgøres af et bredt spektrum af muskelgener, som spænder fra myalgier over myositis til i værste fald rabdomyolyse. Ofte ses eleverede niveauer af kreatinkinase (CK). Begrebet myopati anvendes undertiden som en samlebetegnelse for de ovennævnte muskelgener, men en nøjagtig bestemmelse af frekvensen heraf vanskeliggøres af manglende konsensus om definitionen [4]. I nyere randomiserede undersøgelser har man fundet en hyppighed på ca. 5% [5].

Patogenesen bag myopati er ikke klarlagt. Hidtil opstillede teorier omfatter bl.a. reduktion i sarkolemmas kolesterolindhold, øget mængde intracellulært lipid, stigning i myocyttens indhold af plantesteroler, ændret fedtsyreoxidation, øget ekspresion af atrogen-1 og reduktion af isoprenoidmængden, herunder reduktion af coQ10 (ubiquinon)-mængden

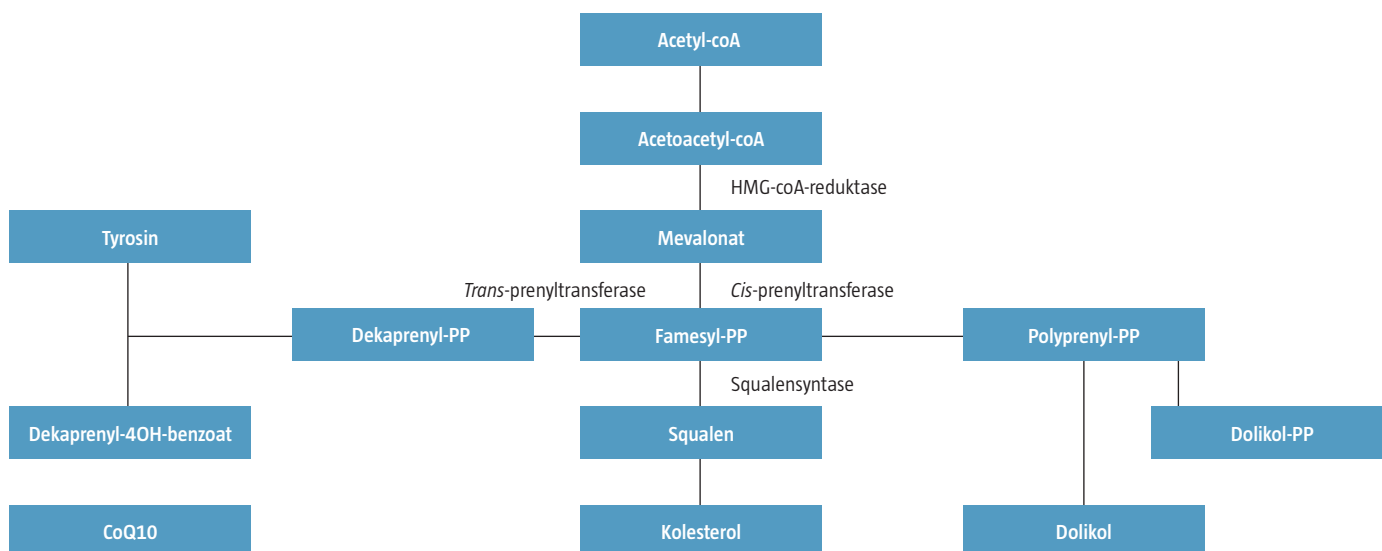
OVERSIGTSARTIKEL

1) Det Sundhedsvidenskabelige Fakultet, Københavns Universitet
2) Endokrinologisk Afdeling M, Odense Universitetshospital



FIGUR 1

Mevalonat-pathway. Omdannelsen af acetyl-coA til farnesyl pyrofosfat og den efterfølgende biosyntese af coQ10, kolesterol og dolikol. Kopieret med tilladelse fra [10].



Co = koenzym; HMG = 3-hydroxy-3-metylglutaryl; PP = pyrofosfat

i myocyten, hvilket medfører mitokondriel dysfunktion [6-9]. Sidstnævnte har længe været i søgelyset, og i dette litteraturstudie gennemgås den foreliggende evidens herfor.

TEORETISK GRUNDLAG

CoQ10 udgør en essentiel del af elektrontransportkæden (ETC), da det transporterer elektroner fra kompleks I og II til kompleks III [10]. Molekylet tilføres både via kosten og ved endogen syntese [11], og sidstnævnte følger delvist samme syntesevej som kolesterol (**Figur 1**) [10]. Statiners hæmning af HMG-coA-reduktase vil teoretisk set derfor også kunne hæmme coQ10-syntesen.

Hos patienter med visse mitokondrielle sygdomme, og altså evt. hos statinbehandlede, fører nedsat intramuskulær coQ10 (M-coQ10)-mængde til mitokondriel dysfunktion pga. en reduktion af den kombinerede aktivitet i kompleks I + III og II + III og danner muligvis baggrund for de muskulære gener, som nogle af disse patienter har [6, 12, 13]. Det kan derfor ikke udelukkes, at den gavnlige effekt af coQ10-tilskud på muskelgenerne hos patienter med særlige mitokondriesygdomme også vil kunne iagttages hos patienter med statinassocieret myopati [14].

Sammenfattende er der altså en mulig kobling mellem nedsat coQ10-mængde i muskulaturen, mitokondriel dysfunktion og muskelgener hos statinbehandlede, hvilket evt. kan afhjælpes eller forhindres ved coQ10-tilskud.

METODE

Det overordnede formål med dette litteraturstudie var at gennemgå den nuværende evidens for, at statinassocieret myopati forårsages af reduktion af coQ10-mængden i skeletmuskulaturen, hvilket medfører mitokondriel dysfunktion, og at symptomerne kan bedres med coQ10-tilskud. Der blev foretaget en søgning begrænset til engelsksprogede artikler på PubMed med termen *statin myopathy* kombineret med hhv. *coenzyme Q10* og *ubiquinone* resulterende i 64 artikler. Gennemlæsning af abstrakter og efterføl-

gende gennemgang af referencelister og relaterede artikler resulterede i udvælgelsen af 29 originalartikler og syv oversigtsartikler, der var af relevans for nærværende studies formål. Der blev kun inkluderet studier med mennesker, og disse studier blev prioriteret på baggrund af den anvendte videnskabelige metode. Grundet begrænset forskning på området måtte observationelle studier og deskriptive opgørelser dog også inkluderes.

RESULTATER OG DISKUSSION

Statiners effekt på plasmakoncentrationen af koenzym Q10

Frasat enkelte, mindre studier har man i de fleste randomiserede undersøgelser påvist et signifikant ($p < 0,05$) fald i plasmakoncentrationen af coQ10 (P-coQ10) som følge af statinbehandling hos både personer med og uden hyperkolesterolemie [9]. CoQ10 transporteres hovedsageligt i LDL-partikler, og det er efterhånden veldokumenteret, at coQ10/LDL-ratioen og/eller coQ10/totalkolesteroloratioen ikke påvirkes under statinbehandling [6, 15-19]. Kun i få undersøgelser har man ikke kunnet påvise dette [7, 20, 21]. P-coQ10 synes hverken at korrelere til M-coQ10 [6, 17, 22, 23] eller mitokondriefunktionen [6, 21, 24].

Statiners effekt på den intramuskulære koncentration af koenzym Q10

De foreliggende data om disse parametre er meget begrænsede. I de første to humane studier på området fandtes en signifikant (*Wilcoxon signed rank-test*: $p < 0,001$) stigning i M-coQ10 efter fire ugers behandling med 20 mg simvastatin dagligt [17] og en ikkesignifikant stigning efter seks måneders behandling med samme dosis [22]. En association mellem statinassocieret myopati og nedsat M-coQ10 kunne dog ikke udelukkes, idet ingen af patienterne fik muskulære symptomer.

Siden da er der rejst begrundet mistanke om, at dosis og præparatvalg er af betydning. En randomiseret klinisk undersøgelse udført af *Päivä et al* [6] viste således et signifikant (parret t-test: $p = 0,031$) fald i M-coQ10 i en gruppe, der blev behandlet med 80 mg simvastatin dagligt ($n = 15$), men ikke i atorvastatin-gruppen (40 mg dagligt) ($n = 15$) og placebo-gruppen ($n = 14$). En plausibel forklaring kunne være simvastatins høje lipofilitet i forhold til atorvastatin og den heraf følgende hurtigere intramyocytære diffusion (**Tabel 1**) [10, 25]. Opfølgningstiden var otte uger, og ingen af patienterne fik myopati.

M-coQ10 hos patienter med statinassocieret myopati blev undersøgt i et studie, der omfattede 18 deltagere i behandling med forskellige statinpræparater i varierende doser [23]. Samlet set var M-coQ10 ikke signifikant lavere hos disse patienter end hos raske



FAKTABOKS

Patogenesen bag statinassocieret myopati er ukendt.

En mulig teori er nedsat syntese af koenzym Q10 og efterfølgende dysfunktion i respirationskæden, men den foreliggende evidens herfor er utilstrækkelig.

Endelig afklaring af koenzym Q10's rolle for statinassocieret myopati kræver større randomiserede undersøgelser.

Behandling med koenzym Q10-tilskud kan dog forsøges, eftersom en enkelt randomiseret undersøgelse har vist en gavnlige symptomatisk effekt heraf.



TABEL 1

Median inhibitorisk koncentration (IC_{50}) og relativ lipofilicitet for kommercielt tilgængelige statiner.

Statin	IC_{50} for HMG-CoA-reduktase-hæmning (nmol/l) ^a	Relativ lipofilicitet ^b
Pravastatin	44,1	- 0,84
Rosuvastatin	5,4	- 0,33
Atorvastatin	8,2	1,14
Fluvastatin	27,6	1,25
Simvastatin	11,2	1,64
Cerivastatin ^c	10,0	1,75

HMG-CoA = 3-hydroxy-3-metylglutaryl-koenzym A.

a) Statinkoncentration (nmol/l) nødvendig for 50% hæmning af oprenset human HMG-CoA-reduktaseaktivitet [25]. b) Relativ lipofilicitet af statiner angivet ved oktanol-vand-fordelingskoefficienter (logD ved pH 7,4) [25]. c) Cerivastatin udgik i 2001 pga. flere fatale tilfælde af cerivastatinassocieret rbdomyolyse [26].

kontrolpersoner. En kasuistik af *Duncan et al* [13] viste nedsat M-coQ10 hos to simvastatinbehandlede patienter med rbdomyolyse hhv. myositis. Begge patienter var i behandling med et præparat, som hæmmer leveromsætningen af statin, hhv. ciclosporin og itraconazol.

Statiners effekt på mitokondriefunktionen

Såfremt hypotesen om den nedsatte coQ10-mængdes betydning for udviklingen af statinassocieret myopati er sand, vil man foruden nedsat M-coQ10 forvente at finde mitokondriel dysfunktion hos statinbehandlede [27]. *Päivä et al* [6] fandt signifikant (parret t-test: $p < 0,05$) nedsat aktivitet i ETC's enzymkomplekser og citratsyntase (CS) hos seks deltagere fra simvastatingruppen, der havde signifikant reduktion i M-coQ10, men ikke hos alders- og kønsmatchedede deltagere fra de to andre grupper. Den uændrede enzymkompleks/CS-ratio og den nedsatte aktivitet i alle de undersøgte enzymkomplekser blev tolket som et udtryk for nedsat totalvolumen og/eller antal af mitokondrier og altså ikke som nedsat funktion i det enkelte mitokondrie. Eftersom et specifikt coQ10-fald i mitokondriet blot ville have medført nedsat aktivitet i den kombinerede aktivitet af kompleks II + III [27], blev det foreslået, at det observerede fald i M-coQ10 kunne være sekundært til ændringen af mitokondrievolumen/antal. Hypotesen bestyrkedes ved, at senere analyser af patienternes muskelbiopsier afslørede signifikant (*Wilcoxon signed rank-test*: $p = 0,005$) nedsat indhold af mitokondrielt DNA (mtDNA) og signifikant (*Wilcoxon signed rank-test*: $p = 0,005$) nedsat mtDNA/nukleært DNA-ratio i simvastatingruppen alene [28].

Duncan et al [13] målte ligeledes aktiviteten i

ETC's enzymkomplekser og CS hos deres patienter, men i modstrid med ovenstående teori fandt de blot nedsat aktivitet i kompleks IV (cytokrom c-oxidase). Betydningen heraf kunne ikke endeligt afgøres. Man foreslog dog, at M-coQ10 skulle falde under en vis tærskelværdi for at kunne medføre en påviselig defekt i aktiviteten af kompleks II + III.

Den mitokondrielle funktion under statinbehandling er også forsøgt undersøgt vha. en række indirekte markører, heriblandt laktat/pyruvatratioen, eftersom denne stiger ved mitokondriel dysfunktion [29]. Et tværnsitsstudie foretaget med asymptomatiske patienter af *de Pinieux et al* [21] støttede teorien om en mitokondriel genese, som følge af fundet af en signifikant højere ratio hos statinbehandlede hyperkolesterolemikere ($n = 40$) end hos både ubehandlede hyperkolesterolemikere ($n = 20$) (ANOVA: $p < 0,05$) og normokolesterolemikere ($n = 20$) (ANOVA: $p < 0,001$). Pga. manglende måling af M-coQ10 og fraværet af en korrelation mellem laktat/pyruvatratioen og P-coQ10 kunne der ikke konkluderes nærmere herpå. Ratioen var også signifikant (ANOVA: $p < 0,05$) højere hos de ubehandlede hyperkolesterolemikere end hos normokolesterolemikerne, hvilket tydede på muskelbeskadigelse som følge af selve hyperkolesterolemien.

Laktat/pyruvatratioen blev endvidere målt i en dobbeltblindet, placebokontrolleret, randomiseret, klinisk undersøgelse foretaget af *Young et al* [24], hvor 44 patienter med tidligere statinassocierede myalgier blev sat i stigende simvastatindoser fra 10 mg til 40 mg dagligt og randomiseret til enten 200 mg coQ10 ($n = 22$) eller placebo ($n = 22$) dagligt i 12 uger. Ratioen var uændret over forsøgsperioden på trods af en let, men signifikant (*Wilcoxon signed rank-test*: $p < 0,001$) stigning i graden af myalgier, hvilket blev tolket som manglende evidens for en statininduceret mitokondriel dysfunktion.

I et studie af *Phillips et al* [30] anvendte man den respiratoriske udvekslingsrate (RER) som markør for



Statinforbruget har været stigende gennem de senere år.

mitochondriel funktion. Hos patienter med statinassocieret rhabdomyolyse eller myositis (n = 11) fandt man en signifikant (ANCOVA: p = 0,00001) øget hvile-RER end hos normokolesterolemiske kontrolpersoner (n = 16) som tegn på nedsat evne til mitochondrial fedtsyreoxidation. Hvorvidt dette var en prædisponerende årsag til de muskulære bivirkninger og/eller i sig selv statinfremkaldt kunne ikke afgøres. Fundet af en signifikant (parret t-test: p < 0,00001) stigning i hvile-RER hos kontrolpersonerne efter 16 ugers behandling med 5-20 mg atorvastatin dagligt understøttede dog sidstnævnte hypotese.

Laaksonen et al [22] undersøgte koncentrationen af højenergifosfater hos statinbehandlede patienter, men fandt ingen signifikant forskel over forsøgsperioden eller i forhold til seks normokolesterolemiske kontrolpersoner som tegn på manglende påvirkning af den muskulære energiomsætning.

Også delvist reversible histologiske forandringer, der omfatter øgning i intracellulært lipid, cytokrom c-oxidase-negative fibre og *ragged red fibers*, som alle er forenelige med dysfunktion af ETC, er påvist i muskelbiopsier fra patienter med statinassocieret myopati [23, 31].

Effekt af indtagelse af koenzym Q10 på plasmakoncentrationen af koenzym Q10

Flere undersøgelser har vist, at coQ10-tilskud medfører en signifikant (p < 0,05) stigning i P-coQ10 hos patienter i statinbehandling [24, 32-34]. LDL- og total kolesterol påvirkes ikke [34]. Der er dog stor variation i biotilgængeligheden af de forskellige coQ10-præparater og endvidere stor interindividuel variation i optagelsen heraf [35].

Effekt af indtagelse af koenzym Q10 på symptomer

Der er på nuværende tidspunkt ikke enighed om, hvorvidt coQ10-tilskud har en gavnlig symptomatisk effekt ved statinassocieret myopati. *Langsjoen et al* [36] undersøgte effekten af seponering af statinbehandling i kombination med tilskud af 240 mg coQ10 dagligt hos 50 konsekutive patienter med statinassocierede bivirkninger. Ved første konsultation havde 32 patienter muskulære bivirkninger i form af myalgier evt. med proksimal muskelsvaghed og let CK-forhøjelse, og efter en opfølgingsperiode på gennemsnitligt 22 måneder frembød kun tre af patienterne disse symptomer. Konklusionen vedrørende den positive effekt af coQ10-tilskud tilsløres dog af studiets åbne design og de to samtidige interventioner.

I en dobbeltblindet, randomiseret klinisk undersøgelse foretaget af *Caso et al* [14], hvor 32 patienter, der var i behandling med forskellige statinpræparater i varierende doser efter udvikling af statinassocieret

myopati, blev randomiseret til enten 100 mg coQ10 (n = 18) eller 400 IU E-vitamin (n = 14) dagligt i 30 dage under igangværende statinbehandling, fandt man en signifikant subjektiv reduktion i både smerternes sværhedsgrad (parret t-test: p < 0,001) og påvirkning af dagligdagen (parret t-test: p < 0,02) i coQ10-gruppen, men ikke i E-vitamin-gruppen. Hovedparten af patienterne havde ikke CK-forhøjelse. Det konkluderedes, at behandling med coQ10 muligvis har en gavnlig effekt på de muskulære bivirkninger i en sådan grad, at man helt kan undgå at seponere statinet.

En lignende konklusion kunne ikke drages i studiet af *Young et al* [24], eftersom der ikke kunne påvises en signifikant forskel i smerteintensiteten eller statintoleransen mellem coQ10-gruppen og placebo-gruppen. En gavnlig effekt af coQ10 ved sværere myalgier kunne dog ikke udelukkes, idet de fleste patienter i studiet kun havde lette myalgier.

Sværhedsgraden af muskulære bivirkninger, der er fremkaldt af statin i massive doser, kan muligvis reduceres vha. coQ10-tilskud [37, 38]. *Thibault et al* 1996 [37] vurderede effekten af cyklisk lovastatinterapi i doserne fra 2 mg/kg til 45 mg/kg dagligt i syv dage ad gangen hos 88 cancerpatienter med forskellige typer af primærtumor. Patienterne fik enten lovastatin i monoterapi (n = 32), eller der suppleredes med coQ10 mod statinassocieret myopati (n = 56). CoQ10-tilskuddet sænkede ikke frekvensen af de muskulære bivirkninger, men mindskede deres sværhedsgrad signifikant (Cochran-Armitage-test: p = 0,011). I studiet af *Kim et al* [38] blev 16 patienter med adenokarcinom i ventriklen behandlet med 35 mg/kg cyklisk lovastatin dagligt i syv dage ad gangen. Alle patienterne fik 240 mg coQ10 dagligt. To patienter fik myalgier, muskelsvaghed og CK-forhøjelse, som håndteredes alene med coQ10-tilskud i en ukendt dosis og en ikke nærmere specificeret symptomatisk behandling. Pga. den særlige patientpopulation og den heraf følgende øgede risiko for konfundering og den atypiske statindosering er anvendeligheden af disse resultater dog diskutabel.

KONKLUSION OG ANBEFALINGER

Næsten 10% af den danske befolkning er p.t. i behandling med statiner, og forbruget er stigende [3]. Brugen begrænses dog til en vis grad af de relativt sjældne (ca. 5%), men i absolutte tal hyppigt forekommende muskulære bivirkninger [5]. En afklaring af patogenesen bag statinassocieret myopati ville være ønskværdig og kunne evt. være med til at afdække mere hensigtsmæssige metoder til håndtering af symptomerne end de p.t. anvendte.

Teoretisk set kan myopatiens forklaring med ned-



TABEL 2

Risikofaktorer for statinassocieret myopati.

Endogene risikofaktorer	Eksogene risikofaktorer
Alder > 80 år	Alkoholmisbrug
Kvindeligt køn	Hård fysisk træning
Hypertension	Større kirurgiske indgreb
Diabetes mellitus	Høj statindosis
Lav <i>body mass index</i>	Lægemedelinteraktioner ^a
Nyresygdom	
Leversygdom	
Hypothyroidisme	
Genetiske variationer i cytokrom P 450-isoenzym	
Genetiske variationer i <i>SLC01B1</i> -genet	
Metabolisk muskelsygdom	
McArdles sygdom	
Carnitin-palmitoyl-transferase II-mangel	
Myadenylatdeaminasemangel	

a) Simvastatin, atorvastatin og lovastatin metaboliseres overvejende af cytokrom P3A4, hvorfor hæmmere af dette enzym som f.eks. grapefrugtjuice, warfarin, ciclosporin, makrolider, azolantimykotika, proteasehæmmere, amiodaron, verapamil og diltiazem har størst klinisk betydning. Fluvastatin og rosuvastatin metaboliseres overvejende af cytokrom P2C9, mens pravastatin elimineres renalt. Fibratet gemfibrozil hæmmer glukuronideringen af statinerne bortset fra fluvastatin [4, 5, 39].

sat M-coQ10 og efterfølgende mitokondriel dysfunktion [10]. I så fald skulle coQ10-tilskud kunne afhjælpe symptomerne. Den foreliggende evidens herfor er dog utilstrækkelig. Hvorvidt nedsat M-coQ10 virkelig spiller en rolle for udviklingen af statinassocieret myopati vil definitivt kunne afklares ved større, randomiserede undersøgelser af statiners effekt på M-coQ10, mitokondriefunktionen og effekten af coQ10-tilskud hos symptomatiske patienter.

Risikofaktorer for statinassocieret myopati ses i Tabel 2 [39]. Hos risikopatienter opstartes i lav dosis, evt. forudgået af CK-måling. Ved udvikling af myopati måles CK, og der søges efter andre udløsende årsager. Såfremt disse kan udelukkes, sepone-res statinet. Ved symptomsvind kan samme præparat genoptages i lavere dosis, alternativt kan der skiftes til et andet statin, evt. i kombination med fenofibrat. Ved recidiv af myopati skiftes til ezetimib, evt. i kombination med colesvelam [4, 5, 39].

CoQ10-tilskud medfører sjældent, formentlig aldrig, alvorlige bivirkninger [40], og såfremt muskelgenerne ikke kan kontrolleres på anden vis hos patienter, hvor behandlingsmålene for lipidsenkning kun kan opnås med statinbehandling, kan behandling med coQ10 forsøgsvis anvendes, eftersom man i et

enkelt randomiseret studie har påvist en gavnlig symptomatisk effekt heraf [14].

KORRESPONDANCE: Mette Lundgren Nielsen, Sortedam Dossering 41 C, 3. mf. 2200 København N. E-mail: mettelundgren@gmail.com

ANTAGET: 30. marts 2011

FØRST PÅ NETTET: 2. maj 2011

INTERESSEKONFLIKTER: ingen

LITTERATUR

1. Baseline serum cholesterol and treatment effect in the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* 1995;345:1274-5.
2. IMS Health – Retail Drug Monitor, January 2009. http://www.imshealth.com/imshealth/Global/Content/StaticFile/Retail_Drug_Monitor_January_2009.pdf (4. sept 2010).
3. Lægemedelstyrelsen – Årsstatistik, 2009. <http://www.medstat.dk> (4. sept 2010).
4. Joy TR, Hegele RA. Narrative review: statin-related myopathy. *Ann Intern Med* 2009;150:858-68.
5. Law M, Rudnicka AR. Statin safety: a systematic review. *Am J Cardiol* 2006;97:52-60.
6. Päivä H, Thelen KM, van Coster R et al. High-dose statins and skeletal muscle metabolism in humans: a randomized, controlled trial. *Clin Pharmacol Ther* 2005;78:60-8.
7. Phillips PS, Ciaraldi TP, Kim D et al. Myotoxic reactions to lipid-lowering therapy are associated with altered oxidation of fatty acids. *Endocrine* 2009;35:38-46.
8. Hanai J, Cao P, Tanksale P et al. The muscle-specific ubiquitin ligase atrogin-1/MAFbx mediates statin-induced muscle toxicity. *J Clin Invest* 2007;117:3940-51.
9. Marcoff L, Thompson PD. The role of coenzyme Q10 in statin-associated myopathy: a systematic review. *J Am Coll Cardiol* 2007;49:2231-7.
10. Hargreaves IP, Duncan AJ, Heales SJR et al. The effect of HMG-CoA reductase inhibitors on coenzyme Q10: possible biochemical/clinical implications. *Drug Saf* 2005;28:659-76.
11. Ghirlanda G, Oradei A, Manto A et al. Evidence of plasma CoQ10-lowering effect by HMG-CoA reductase inhibitors: a double-blind, placebo-controlled study. *J Clin Pharmacol* 1993;33:226-9.
12. Sacconi S, Trevisson E, Salviati L et al. Coenzyme Q10 is frequently reduced in muscle of patients with mitochondrial myopathy. *Neuromuscul Disord* 2010;20:44-8.
13. Duncan AJ, Hargreaves IP, Damian MS et al. Decreased ubiquinone availability and impaired mitochondrial cytochrome oxidase activity associated with statin treatment. *Toxicol Mech Methods* 2009;19:44-50.
14. Caso G, Kelly P, McNurlan MA et al. Effect of coenzyme q10 on myopathic symptoms in patients treated with statins. *Am J Cardiol* 2007;99:1409-12.
15. Mortensen SA, Leth A, Agner E et al. Dose-related decrease of serum coenzyme Q10 during treatment with HMG-CoA reductase inhibitors. *Mol Aspects Med* 1997;18:137-44.
16. de Lorgeril M, Salen P, Bontemps L et al. Effects of lipid-lowering drugs on left ventricular function and exercise tolerance in dyslipidemic coronary patients. *J Cardiovasc Pharmacol* 1999;33:473-8.
17. Laaksonen R, Jokelainen K, Sahi T et al. Decreases in serum ubiquinone concentrations do not result in reduced levels in muscle tissue during short-term simvastatin treatment in humans. *Clin Pharmacol Ther* 1995;57:62-6.
18. Laaksonen R, Ojala JP, Tikkanen MJ et al. Serum ubiquinone concentrations after short- and long-term treatment with HMG-CoA reductase inhibitors. *Eur J Clin Pharmacol* 1994;46:313-7.
19. Shin M, Chung N, Lee JH et al. Effects of simvastatin on plasma antioxidant status and vitamins in hypercholesterolemic patients. *Int J Cardiol* 2007;118:173-7.
20. Colquhoun DM, Jackson R, Walters M et al. Effects of simvastatin on blood lipids, vitamin E, coenzyme Q10 levels and left ventricular function in humans. *Eur J Clin Invest* 2005;35:251-8.
21. de Pinieux G, Chariot P, Ammi-Said M et al. Lipid-lowering drugs and mitochondrial function: effects of HMG-CoA reductase inhibitors on serum ubiquinone and blood lactate/pyruvate ratio. *Br J Clin Pharmacol* 1996;42:333-7.
22. Laaksonen R, Jokelainen K, Laakso J et al. The effect of simvastatin treatment on natural antioxidants in low-density lipoproteins and high-energy phosphates and ubiquinone in skeletal muscle. *Am J Cardiol* 1996;77:851-4.
23. Lamperti C, Naini AB, Lucchini V et al. Muscle coenzyme Q10 level in statin-related myopathy. *Arch Neurol* 2005;62:1709-12.
24. Young JM, Florkowski CM, Molyneux SL et al. Effect of coenzyme Q(10) supplementation on simvastatin-induced myalgia. *Am J Cardiol* 2007;100:1400-3.
25. McKenney JM. Pharmacologic characteristics of statins. *Clin Cardiol* 2003;26:32-8.
26. Furberg CD, Pitt B. Withdrawal of cerivastatin from the world market. *Curr Control Trials Cardiovasc Med* 2001;2:205-7.
27. Rahman S, Hargreaves I, Clayton P et al. Neonatal presentation of coenzyme Q10 deficiency. *J Pediatr* 2001;139:456-8.
28. Schick BA, Laaksonen R, Frohlich JJ et al. Decreased skeletal muscle mitochondrial DNA in patients treated with high-dose simvastatin. *Clin Pharmacol Ther* 2007;81:650-3.
29. Munnich A, Rötig A, Chretien D et al. Clinical presentations and laboratory investigations in respiratory chain deficiency. *Eur J Pediatr* 1996;155:262-74.

30. Phillips PS, Phillips CT, Sullivan MJ et al. Statin myotoxicity is associated with changes in the cardiopulmonary function. *Atherosclerosis*. 2004;177:183-8.
31. Gambelli S, Dotti MT, Malandrini A et al. Mitochondrial alterations in muscle biopsies of patients on statin therapy. *J Submicrosc Cytol Pathol* 2004;36:85-9.
32. Silver MA, Langsjoen PH, Szabo S et al. Effect of atorvastatin on left ventricular diastolic function and ability of coenzyme Q10 to reverse that dysfunction. *Am J Cardiol* 2004;94:1306-10.
33. Bargossi AM, Grossi G, Fiorella PL et al. Exogenous CoQ10 supplementation prevents plasma ubiquinone reduction induced by HMG-CoA reductase inhibitors. *Mol Aspects Med* 1994;15:187-93.
34. Mabuchi H, Nohara A, Kobayashi J 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;195:182-9.
35. Molyneux SL, Young JM, Florkowski CM et al. Coenzyme Q10: is there a clinical role and a case for measurement? *Clin Biochem Rev* 2008;29:71-82.
36. Langsjoen PH, Langsjoen JO, Langsjoen AM et al. Treatment of statin adverse effects with supplemental Coenzyme Q10 and statin drug discontinuation. *Biofactors* 2005;25:147-52.
37. Thibault A, Samid D, Tompkins AC et al. Phase I study of lovastatin, an inhibitor of the mevalonate pathway, in patients with cancer. *Clin Cancer Res* 1996;2:483-91.
38. Kim WS, Kim MM, Choi HJ et al. Phase II study of high-dose lovastatin in patients with advanced gastric adenocarcinoma. *Invest New Drugs* 2001;19:81-3.
39. Harper CR, Jacobson TA. Evidence-based management of statin myopathy. *Curr Atheroscler Rep* 2010;12:322-30.
40. Hidaka T, Fujii K, Funahashi I et al. Safety assessment of coenzyme Q10 (CoQ10). *Biofactors* 2008;32:199-208.

Audience response-systemer styrker læringsmiljøet

Jacob Vad Jensen & Doris Østergaard

STATUSARTIKEL

Dansk Institut for Medicinsk Simulation og Herlev Hospital, Region Hovedstaden

Forelæsninger anvendes ofte til undervisning af store grupper, og de er karakteriseret ved beskedne deltageraktivitet og begrænset mulighed for feedback [1]. Anvendelse af interaktive elektroniske afstemningssystemer, også kaldet *audience response-systemer* (ARS) eller »klikkere«, er en mulighed for at øge deltagerinvolveringen. Den hastige udvikling inden for computerteknologi og trådløs teknologi [1, 2] har bevirket, at afstemningssystemerne er hurtige at sætte op, driftsikre og enkle at anvende for brugeren. Spørgsmål kan integreres i PowerPoint, besvarelser kan afgives via fjernbetjening (Figur 1), og afstemningsdata kan vises som grafer eller gemmes til analyse. Internationalt anvendes ARS på flere universiteter [1, 3-5], men systemet er mindre udbredt til medicinsk uddannelse i Danmark. I litteraturen beskrives 1) interaktivitet i form af diskussioner, afstemning og feedback, 2) opmærksomhed og engage-

ment og 3) et sikkert læringsmiljø med anonymitet og tryghed som kerneområder, på hvilke ARS kan bidrage til et øget læringsudbytte [1, 6]. Formålet med denne artikel er at beskrive mulighederne ved anvendelse af ARS samt at redegøre for den aktuelle viden om ARS' effekt på læringsmiljø og læringsudbytte.

ANVENDELSE AF AUDIENCE RESPONSE-SYSTEMER

ARS kan anvendes før, under og efter en forelæsning. I Tabel 1 ses en oversigt over systemets forskellige anvendelsesmuligheder samt fordelene for uddannelsessøgende og undervisere [1, 6].

Nedenstående case er et eksempel på, hvordan ARS kan anvendes: En 70-årig mand, der er indlagt på medicinsk afdeling, falder om, mens du taler med ham. Spørgsmål med svarmuligheder kunne være: Hvad er det næste, du vil gøre? 1) Kalde Hjertestop, 2) Hente defibrillatoren, 3) Konstatere om der er hjertestop eller 4) Starte hjerte-lunge-redning. Spørgsmålene øger kursisternes opmærksomhed, da de skal besvare spørgsmålet individuelt og anonymt. Kursisternes svar kan vises som graf/tabel på næste slide med besvarelsesprocenter, f.eks. svarmulighed 1: 10%, 2: 0%, 3: 80%, 4: 10%. Underviseren bekræfter det rigtige svar, får med det samme kendskab til deltagerens viden og kan målrette undervisningen herefter. Såfremt mange kursister har svaret forkert, kan afstemningsresultatet benyttes til fælles diskussion. Alle svarmulighederne kan diskuteres igennem og forklares. Ved at bruge tid på de emner, kursisterne har sværest ved og ved at springe »kendt viden« over, bliver undervisningen afstemt efter fagligt niveau. Underviseren får indsigt i deltagerens viden og kan målrette undervisningen [1, 6].

Indledningsvis kan ARS benyttes til holdnings-

FIGUR 1

Oversigt over de tekniske elementer, der anvendes til afstemning.

