

Zijn cholesterol verlagende margarines werkzaam en is er een interactie met statines?

ANTWOORD VAN MEVROUW A.K. MANTEL-TEEUWISSE EN
O.H. KLUNDEL, DISCIPLINEGROEP FARMACO-EPIDEMIOLOGIE
& FARMACOTHERAPIE, UTRECHT INSTITUTE FOR PHARMA-
CEUTICAL SCIENCES (UIPS), FACULTEIT FARMACEUTISCHE
WETENSCHAPPEN, UNIVERSITEIT UTRECHT.

Inleiding

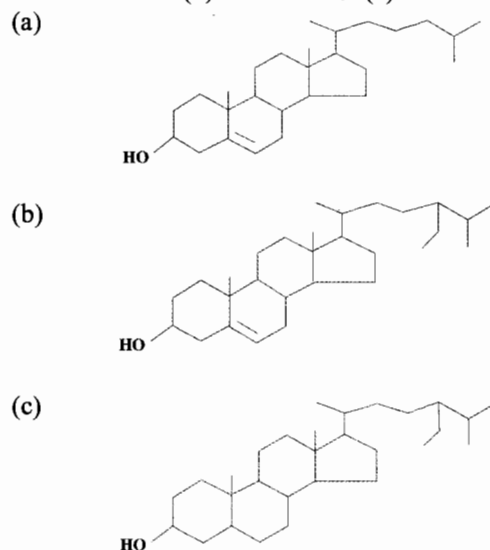
Hart- en vaatziekten zijn nog steeds de belangrijkste doodsoorzaak in de westerse wereld. Hypercholesterolemie is één van de bekende risicofactoren voor het ontstaan van hart- en vaatziekten. In de jaren negentig heeft de medicamenteuze behandeling van hypercholesterolemie door de opkomst van de statines steeds meer aandacht gekregen. Daarnaast is er een toenemende belangstelling voor het beïnvloeden van het serumcholesterolgehalte door middel van gezonde voeding, dieet, voedingssupplementen en 'functional foods'. Tot deze laatste categorie behoren onder andere voedingsmiddelen die verrijkt zijn met plantsterolen en -stanolen. In deze bijdrage zullen ze samen met de term phytosterolen worden aangeduid. In Nederland zijn nu met phytosterolen verrijkte margarines van twee verschillende fabrikanten verkrijgbaar: één product is verrijkt met stanolesters en één product is ver-

rijkt met sterolen uit sojaolie. Daarnaast zijn met stanolen verrijkte yoghurt en yoghurtdrink te verkrijgen.

Werking

Plantsterolen zijn chemisch nauw verwant aan cholesterol; ze hebben hetzelfde sterolskelet, maar een andere zijketen (zie figuur). Stanolen zijn verzadigde sterolen en bevatten geen dubbele koolstofbindingen in het sterolskelet. De belangrijkste plantsterolen zijn β -sitosterol en campesterol. De bijbehorende stanolen, sitostanol en campestanol, komen in veel kleinere hoeveelheden voor in planten. Bij een normaal voedingspatroon bedraagt de dagelijkse consumptie van phytosterolen ongeveer 200 mg. Bij vegetariërs ligt deze consumptie met 300-400 mg per dag iets hoger (1).

Figuur: Structuurformules van cholesterol (a), β -sitosterol (b) en sitostanol (c)



Phytosterolen kunnen de serumcholesterolconcentraties verlagen. Ze doen dit door de absorptie van cholesterol in de darm te verminderen. Om in het lichaam te kunnen worden opgenomen, wordt cholesterol in de darm in micellen verpakt. Phytosterolen gaan door hun structurele verwantschap een competitie aan met cholesterol. Het cholesterol wordt verdrongen uit de micellen en de absorptie van cholesterol neemt af (2). Dit geldt zowel voor cholesterol dat met de voeding wordt ingenomen als voor cholesterol dat door de lever is gesynthetiseerd en dat met de gal in het maag-darmkanaal wordt uitgescheiden (onderbreking enterohepatische kringloop). Normaal gesproken wordt circa 50% van het cholesterol in de darm geabsorbeerd. Bij de consumptie van 2-3 gram phytosterolen per dag is dit slechts 25%. De hoeveelheid phytosterolen die nodig is om dit effect te bereiken is dus aanzienlijk hoger dan de hoeveelheid die dagelijks bij een normaal voedingspatroon wordt geconsumeerd. Phytosterolen zouden evenals cholesterol atherosclerose kunnen veroorzaken, maar zij worden nauwelijks geabsorbeerd (1-5% voor sitosterol/-stanol en 10-15% voor campesterol/-stanol) (3).

Effectiviteit

De verminderde absorptie van cholesterol leidt in eerste instantie tot een verhoogde cholesterolsynthese door de lever (4). Het aantal LDL-receptoren op de lever neemt echter ook toe, waardoor het netto-effect een daling van het serum-LDL-cholesterol is. In een meta-analyse zijn de resultaten van 41 gerandomiseerde klinische onderzoeken gecombineerd (1). Veel onderzoek werd uitgevoerd in Noord-Europa en 7 studies zijn uit Nederland afkomstig. De patiënten die aan deze onderzoeken deelnamen hadden voor deze landen gemiddelde LDL-cholesterolspiegels (3,55 mmol/L voor 45-54 jarigen en 4,17 mmol/L voor 55-64 jarigen). Uit de meta-analyse bleek dat phytosterolen de LDL-spiegels met 6,7% (bij een dagelijkse inname van 0,7-1,1 gram per dag) tot 11,3% (bij een dagelijkse inname van 2,5 gram per dag) kunnen verlagen. Het effect van phytosterolen leek af te vlakken boven een dagelijkse inname van 2 gram. Een inname van meer dan 2,5 gram per dag had nauwelijks extra effect. Daarom is de aanbevolen dagelijkse hoeveelheid phytosterolen vastgesteld op 2 gram. Phytosterolen hebben geen invloed op serum-HDL-cholesterol- of triglyceridenspiegels. Uit de meta-analyse bleek ook dat er nauwelijks verschil is in LDL-cholesterolverlaging tussen sterolen en stanolen. Stanolen verlaagden het LDL-cholesterol gemiddeld met 10,1% en sterolen met 9,7%. Het effect van phytosterolen werd na een paar weken gebruik gezien en bleef gedurende de gehele studieperiode aan.

Daarbij moet wel worden opgemerkt dat de langste studie 1 jaar duurde, zodat gegevens over effecten op lange termijn ontbreken.

Of de cholesterolverlaging door phytosterolen ook resulteert in een afname van hart- en vaatziekten is (nog) niet onderzocht. Recent is er wel een meta-analyse van klinische onderzoeken naar de effecten van cholesterolverlaging gepubliceerd (5). Deze meta-analyse laat zien dat een afname van het LDL-cholesterol met 1 mmol/L resulteert in een afname van ischemische hartziekten met 11-36% (na 1-6 jaar) en in een afname van hersenberoertes met circa 10%. Deze relatieve risicoreducties bleken onafhankelijk te zijn van de manier van cholesterolverlaging (dieet of verschillende cholesterolverlagende geneesmiddelen) en van het absolute risico op hart- en vaatziekten.

Een absolute daling van het LDL-cholesterol met 0,3-0,5 mmol/L door phytosterolen resulteert dus mogelijk in een verdere daling van het *relatieve* risico op hart- en vaatziekten met een paar procent. Het *absolute* effect dat bereikt kan worden is echter afhankelijk van de hoogte van het risico op hart- en vaatziekten van de individuele patiënt. Tot de hoog-risico patiënten die meeste baat zullen hebben van het gebruik van met phytosterolen verrijkte producten behoren patiënten met een verhoogd cholesterol en manifeste hart- en vaatziekten of diabetes mellitus. Zij zullen over het algemeen ook voor medicamenteuze verlaging van het cholesterol in aanmerking komen.

Of de in klinische onderzoeken aangetoonde effectiviteit van met phytosterolen verrijkte producten in de dagelijkse praktijk ook wordt behaald, is nog zeer de vraag. De frequentie van het gebruik van met phytosterolen verrijkte margarine is niet optimaal onder Nederlanders die deze margarines aanschaffen (6). Ruim 40% eet deze margarines dagelijks, 12% één of meerdere keren per week, 5% één of meerdere keren per maand en eveneens ruim 40% minder dan maandelijks. Ook is het waarschijnlijk dat de hoeveelheid geconsumeerde margarine bij veel dagelijkse gebruikers onder de aanbevolen dagelijkse hoeveelheid ligt. Dit leidt er eveneens toe dat in de praktijk een lagere effectiviteit wordt behaald. De mensen die deze middelen gebruiken (7% van de onderzoekspopulatie) zijn vaker rokers (odds ratio 2,93; 95% betrouwbaarheidsinterval 1,34-6,40) of vinden van zichzelf dat zij een matige of slechte gezondheid hadden (OR 2,64; 1,15-6,05). De belangrijkste reden voor een niet optimaal gebruik lijkt de prijs van deze middelen te zijn: van de ondervraagden vond ruim een derde dat deze middelen te duur zijn.

Veiligheid

Het risico op atherosclerose ten gevolge van de be-

perkte stijging van phytosterolen in het plasma is zeer klein en wordt meer dan teniet gedaan door de daling in het LDL-cholesterol.

Op basis van hun werkingsmechanisme zou kunnen worden verwacht dat phytosterolen de opname van vetoplosbare vitamines negatief beïnvloeden. Uit de klinische onderzoeken blijkt dat dit in de praktijk meevalt. De opname van de vitamines A (retinol), D, E en K zijn onveranderd bij een dagelijkse inname van 2-3 gram phytosterolen. De hoeveelheid β -caroteen neemt daarentegen wel af met 8-19% (1, 7). Deze afname kan worden tegengegaan door meer fruit en groente te consumeren.

Tot op heden zijn er nog geen meldingen van onverwachte en/of ernstige bijwerkingen bij het gebruik in de dagelijkse praktijk. De ervaring met phytosterolen verrijkte producten is echter nog beperkt, zowel wat betreft gebruiksduur (maximaal 5 jaar) als wat betreft het aantal gebruikers. Het systematisch monitoren van effectiviteit en bijwerkingen van 'functional foods' staat wereldwijd nog in de kinderschoenen. In Nederland is nu een eerste aanzet voor de ontwikkeling van een Postlaunch Monitoring (PLM) systeem gedaan vanuit de nieuw opgerichte RIVM-sector Voeding en Consumentenveiligheid (VCV) (8).

Interactie met statines

Statines remmen het enzym HMG-CoA-reductase en remmen daarmee de snelheidsbepalende stap in de endogene cholesterol synthese. Statines kunnen het LDL-cholesterol met 25-50% verlagen. Aangezien phytosterolen en statines een verschillend werkingsmechanisme hebben, kan een additief effect worden verwacht.

Een gerandomiseerd, dubbelblind klinisch onderzoek naar de effectiviteit van deze combinatie werd uitgevoerd bij 167 patiënten die gedurende minimaal 3 maanden stabiel op een statine waren ingesteld (9). Het gebruik van een met stanolen verrijkte margarine gedurende een periode van 8 weken leidde tot een extra daling van het serum-LDL-cholesterol met 10%. Serum-HDL-cholesterol en triglyceriden bleven onveranderd en het serum totaal-cholesterol daalde uiteindelijk met 7%. Kleinere studies zijn uitgevoerd bij patiënten met coronaire hartziekten, patiënten met familiale hypercholesterolemie en patiënten met diabetes mellitus. Toevoeging van met phytosterolen verrijkte producten aan de therapie met een statine laat bij deze patiëntengroepen een nog iets grotere daling van het LDL-cholesterol zien (14-20%) (1).

Conclusie

Cholesterolverlagende margarines, yoghurt en yoghurt-drinks bevatten plantensterolen en -stanolen. Deze producten kunnen het LDL-cholesterol verlagen met ongeveer 10% zonder dat zij invloed hebben op het HDL-cholesterol of de triglyceridenspiegels. Deze reductie wordt zowel gezien bij patiënten die niet als bij patiënten die wel medicamenteus voor hypercholesterolemie worden behandeld.

Onderzoek naar de effecten op het optreden van hart- en vaatziekten ontbreekt, maar het is aannemelijk dat het relatieve risico hierop met een aantal procenten zal dalen. Toevoeging van deze 'functional foods' aan een gezonde voeding is dus in principe zinvol, hoewel de absolute risicoreductie bij relatief gezonde mensen beperkt is.

Verkorte productinformatie Enbrel®

Samenstelling: Enbrel bestaat uit 4 flacons met 25 mg etanercept en 4 voorgevulde injectiespuiten met water voor injecties. **Indicaties:** 1) Behandeling van actieve reumatoïde artritis bij volwassenen indien de respons op disease modifying antirheumatic drugs, waaronder methotrexaat (tenzij gecontra-indiceerd) ontoereikend is gebleken. 2) Behandeling van ernstige, actieve en progressieve reumatoïde artritis bij volwassenen die niet eerder behandeld zijn met methotrexaat. Bij deze patiëntengroep is aangetoond dat Enbrel de progressie van ziekte-afhankelijke structurele schade, gemeten door middel van röntgen, vertraagt. 3) Behandeling van actieve polyarticulaire juveniele chronische artritis bij kinderen van 4 tot 17 jaar die een ontoereikende respons hebben gehad op, of die intolerant zijn gebleken voor methotrexaat. Enbrel is niet bestudeerd bij kinderen jonger dan 4 jaar. 4) Behandeling van actieve en progressieve artritis psoriatica bij volwassenen, bij wie de respons op andere disease modifying antirheumatic drug-therapie onvoldoende is gebleken. 5) Behandeling van ernstige actieve spondylitis ankylopoetica bij volwassenen bij wie de respons op conventionele therapie onvoldoende was. **Contra-indicaties:** Overgevoeligheid voor het werkzame bestanddeel of voor één van de hulpstoffen. Sepsis of een risico op sepsis. Behandeling met Enbrel mag niet worden begonnen bij patiënten met actieve infecties, met inbegrip van chronische of lokale infecties. **Waarschuwingen/voorzorgsmaatregelen:** In postmarketing rapporten zijn ernstige infecties gemeld bij het gebruik van Enbrel. Patiënten bij wie zich een nieuwe infectie ontwikkelt terwijl zij een behandeling ondergaan met Enbrel, dienen nauwkeurig gecontroleerd te worden. De toediening van Enbrel dient gestaakt te worden indien zich bij een patiënt een ernstige infectie ontwikkelt. Artsen dienen voorzichtigheid in acht te nemen als zij het gebruik van Enbrel overwegen bij patiënten met een voorgeschiedenis van recidiverende infecties of met onderliggende ziektes die een predispositie kunnen vormen voor infecties, zoals gevorderde of slecht gecontroleerde diabetes. Gecombineerd gebruik van Enbrel en anakinra wordt afgeraden omdat gelijktijdige toediening van deze middelen in verband is gebracht met een groter risico voor ernstige infecties en neutropenie vergeleken met toediening van alleen Enbrel. Verder zijn zeldzame gevallen van pancytopenie en zeer zeldzame gevallen van aplastische anemie (sommige met een fatale afloop) gemeld bij patiënten met reumatoïde artritis die behandeld werden met Enbrel. Voorzichtigheid dient te worden betracht bij patiënten die een voorgeschiedenis hebben van bloedsuikerschillen. Ook zeer zelden zijn demyeliniserende aandoeningen van het CZS gemeld na behandeling met Enbrel. Het causale verband met Enbrel therapie blijft onduidelijk. Een zorgvuldige afweging van de voordelen van behandeling tegen de risico's wordt aanbevolen indien Enbrel wordt voorgeschreven aan patiënten met een bestaande of niet ontsliane demyeliniserende ziekte van het CZS. Artsen dienen voorzichtig te zijn wanneer Enbrel wordt gebruikt bij patiënten die aan congestief hartfalen (CHF) lijden. Er zijn postmarketing meldingen geweest van verergeren van CHF, met en zonder aanwijsbare precipiterende factoren, bij patiënten die Enbrel gebruikten. Als een ernstige allergische of anafylactische reactie optreedt, dient de Enbrel behandeling onmiddellijk te worden gestopt en een passende behandeling te worden gestart. **Bijwerkingen:** Naast bijwerkingen beschreven onder waarschuwingen/voorzorgsmaatregelen zijn de volgende bijwerkingen gemeld: infecties (waaronder ernstige infecties zoals tuberculose), trombocytopenie, anemie, leukopenie, auto-antichaarmvorming, epileptische aanvallen, pruritus, angio-oedeem, subacute cutane lupus erythematosus, discoidale erythematosus, lupus-achtig syndroom, maligniteiten, myocardinfarct, myocardischemie, pijn in de borst, syncope, cerebrale ischemie, hypertensie, hypotensie, cholecystitis, pancreatitis, gastro-intestinale hemorrhagie, bursitis, dyspnoe, abnormale helling, nierinsufficiëntie, nierstenen, diepe veneuze trombose, leverabnorme, menibranauze glomerulonefropathie, polymyositis, trombofilië, botbrauken, lymfadenopathie, colitis ulcerosa en intestinale obstructie, reacties op de injectieplaats en koorts. Naast eerder genoemde bijwerkingen zijn bij kinderen tot 17 jaar tevens depressie/persoonlijkheidsstoornis en diabetes mellitus type I gemeld. **Registratiehouder:** Wyeth Europa Ltd, Groot-Brittannië. **U.R. Datum:** Januari 2004

Het volledige effect van met phyosterolen verrijkte producten kan echter alleen worden behaald bij dagelijks gebruik van de aanbevolen hoeveelheid. De wat hogere prijs van deze producten (3,00 - 11,00 Euro per week) is op dit moment mogelijk de belangrijkste beperking voor het optimaal gebruik en het gebruik op grotere schaal.

Referenties:

- 1 Katan MB, Grundy SM, Jones P, Law M, Miittinen T, Paoletti R. Efficacy and safety of plant stanols and sterols in the management of blood cholesterol levels. *Mayo Clin Proc* 2003; 78 (8): 965-78.
- 2 Heinemann T, Kullak-Ublick GA, Pietruck B, Bergmann K von. Mechanisms of action of plant sterols on inhibition of cholesterol absorption. Comparison of sitosterol and sitostanol. *Eur J Clin Pharmacol* 1991; 40 Suppl 1: S59-63.
- 3 Heinemann T, Axtmann G, Bergmann K von. Comparison of intestinal absorption of cholesterol with different plant sterols in man. *Eur J Clin Invest* 1993; 23 (12): 827-31.
- 4 Gylling H, Radhakrishnan R, Miittinen TA. Reduction of serum cholesterol in postmenopausal women with previous myocardial infarction and cholesterol malabsorption induced by dietary sitostanol ester margarine: women and dietary sitostanol. *Circulation* 1997; 96 (12): 4226-31.
- 5 Law MR, Wald NJ, Rudnicka AR. Quantifying effect of statins on low density lipoprotein cholesterol, ischaemic heart disease, and stroke: systematic review and meta-analysis. *Br Med J* 2003; 326 (7404): 1423.
- 6 Jong N de, Ocké MC, Branderhorst HA, Friele R. Demographic and lifestyle characteristics of functional food consumers and dietary supplement users. *Br J Nutr* 2003; 89 (2): 273-81.
- 7 Law M. Plant sterol and stanol margarines and health. *Br Med J* 2000; 320 (7238): 861-64.
- 8 Jong N de, Ocké MC. Workshop Postlaunch Monitoring 'Functional Foods'. Waar ligt de rol van sector VCV? Rapportnummer 261753002/2003. Bilthoven: RIVM, 2003.
- 9 Blair SN, Capuzzi DM, Gottlieb SO, Nguyen T, Morgan JM, Cater NB. Incremental reduction of serum total cholesterol and low-density lipoprotein cholesterol with the addition of plant stanol ester-containing spread to statin therapy. *Am J Cardiol* 2000; 86 (1): 46-52.

BRIEFKAART

Geachte Collegae,

Kunt u mij antwoord geven op de volgende vraag:

Stempel:

postzegel niet nodig



Apothekers Vademecum
Antwoordnummer 2743
3970 WJ Houten



APOTHEKERS VADEMECUM
wordt gratis gezonden aan alle apothekers en ziekenhuisapothekers

Uitgever:
mevr. A.J.J.M. van Meyel, 030-6383767
e-mail: a.meyel@bsl.nl
Redactie-coördinatie:
Floor Huizinga, 030-6383862
e-mail: f.huizinga@bsl.nl
Oplage: 1.500
Abonnementen: € 58,50
Prijswijzigingen voorbehouden.

Het verlenen van toestemming tot publicatie in deze uitgave houdt in dat de Standaardpublicatievoorwaarden van Bohn Stafleu van Loghum BV, gedeponoord ter griffie van de rechtbank te Utrecht onder nummer 281/2003 van toepassing zijn, tenzij schriftelijk anders is overeengekomen.

De Standaardpublicatievoorwaarden zijn in te zien op www.bsl.nl, of kunnen bij de uitgever worden opgevraagd.

Het overnemen en vermenigvuldigen van artikelen en berichten uit dit tijdschrift is slechts geoorloofd met bronvermelding en na schriftelijke toestemming van de uitgever.

Nederlands
Uitgeversverbond
Groep uitgevers voor
vek en wetenschap

Copyright: © 2004
Bohn Stafleu Van Loghum bv
Postbus 246 - 3990 GA Houten
ISSN 1566-7480

HO
TIJDSCHRIFTEN