

## Zijn cholesterolverlagende margarine 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 PHARMACEUTICAL SCIENCES (UIPS), FACULTEIT BËTAWETENSCHAPPEN, UNIVERSITEIT UTRECHT.

### Inleiding

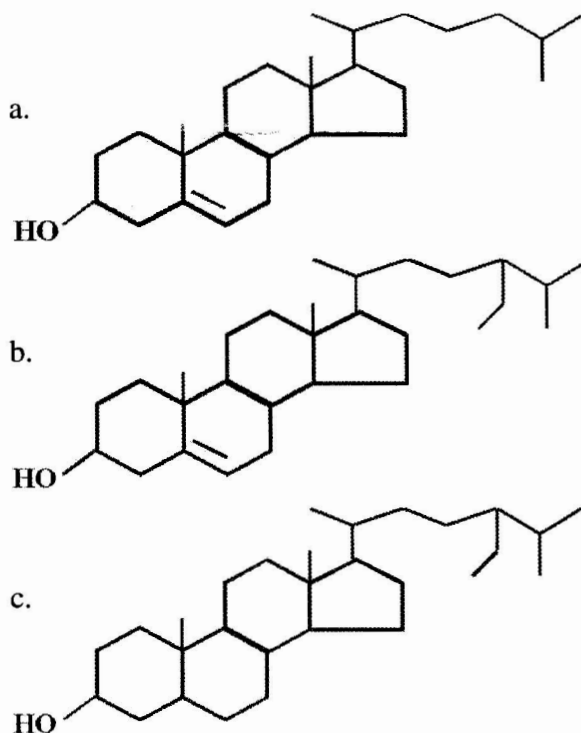
Hart- en vaatziekten zijn nog steeds de belangrijkste doodsoorzaak in de westerse wereld. Hypercholesterolemie is één van de bekende risicofactoren voor het ontstaan van hart- en vaatziekten. In de jaren negentig heeft de medicamenteuze behandeling van hypercholesterolemie door de komst van de statines 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 fytosterolen worden aangeduid. In Nederland zijn nu met fytosterolen verrijkte margarine van twee verschillende fabrikanten verkrijgbaar: één product is verrijkt met stanolesters (Benecol®) en één product is verrijkt met sterolen uit sojaolie (Becel Pro-Activ). Daarnaast zijn met fytosterolen verrijkte zuivelproducten (onder andere yoghurt) 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  $\beta$ -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 fytosterolen ongeveer 200 mg. Bij vegetariërs ligt deze consumptie met 300-400 mg per dag iets hoger (1).

**Figuur:** Structuurformules van cholesterol (a),  $\beta$ -sitosterol (b) en sitostanol (c)



Fytosterolen 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. Fytosterolen 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 entero-hepatische kringloop). Normaal gesproken wordt circa 50% van het cholesterol in de darm geabsorbeerd. Bij de consumptie van 2-3 gram fytosterolen per dag is dit slechts 25%. De hoeveelheid fytosterolen die nodig is om dit effect te bereiken is dus aanzienlijk hoger dan de hoeveelheid die dagelijks bij een normaal voedingspatroon wordt geconsumeerd. Fytosterolen 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 cholesterol synthese 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 fytosterolen 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  $\geq 2,5$  gram per dag) kunnen verlagen. Het effect van fytosterolen 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 fytosterolen vastgesteld op 2 gram. Dit komt overeen met circa 30 gram margarine c.q. 6 besmeerde boterhammen per dag.

Fytosterolen 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 fytosterolen werd na een paar weken gebruik gezien en hield 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 fytosterolen ook resulteert in een afname van hart- en vaatziekten is (nog) niet onderzocht. Er is 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 1mmol/L resulteert in een afname van ischemische hartziekten met 11-36% (na 1-6 jaar) en in een afname

van beroertes 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 fytosterolen 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 hoogrisicopatiënten die het meeste baat zullen hebben van het gebruik van met fytosterolen 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 fytosterolen verrijkte producten in de dagelijkse praktijk ook wordt behaald, is nog zeer de vraag. De frequentie van het gebruik van met fytosterolen 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. Dit lijkt op dit moment de belangrijkste beperking van het gebruik van deze producten in de dagelijkse praktijk. De mensen die deze middelen gebruiken (7% van de onderzoekspopulatie) zijn vaker rokers (relatief risico 2,93; 95% betrouwbaarheidsinterval 1,34-6,40) of vinden van zichzelf dat zij een matige of slechte gezondheid hadden (RR 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 beperkte stijging van fytosterolen 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 fytosterolen 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 fytosterolen. De hoeveelheid  $\beta$ -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 fytoosterolen 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 fytoosterolen 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 totaalcholesterol 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 fytoosterolen 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).

### Interactie met ezetimibe

Phytoosterolen beïnvloeden de eerste fase van de cholesterolabsorptie waarin de micelvorming plaatsvindt (10). De tweede fase in de absorptie is de opname van cholesterol in de enterocyten.

Hoewel de opname kan geschieden door een passieve diffusie, spelen actieve cholesteroltransporteiwitten waarschijnlijk een prominente rol (10). Tot op heden is het onduidelijk welke eiwitten precies als dergelijke transporteiwitten fungeren. Het remmen van dergelijke eiwitten biedt echter de mogelijkheid om de absorptie van cholesterol te remmen. Ezetimibe (Ezetrol®) is het eerste geneesmiddel dat op deze manier aangrijpt. Het middel wordt na opname in het lichaam snel gegluconideerd (11).

Het glucuronide wordt vervolgens vooral teruggevonden in de microvilli van enterocyten waar het de opname van zowel cholesterol als van fytoosterolen blokkeert. Het lijkt er dus op dat ezetimibe aangrijpt op een eiwit dat in zijn algemeenheid de opname van sterolen in de enterocyten remt.

Theoretisch gezien zou er een synergistisch effect tussen deze middelen kunnen optreden aangezien ze op twee verschillende plaatsen op de cholesterolabsorptie aangrijpen. Een kleinschalig Nederlands onderzoek naar de effecten van deze combinatie laat zien dat het cholesterolverlagende effect van de combinatie nauwelijks groter is dan het effect van ezetimibe alleen (12). Combinatietherapie verlaagde het LDL-cholesterol met 0,12 mmol/L extra ten opzichte van monotherapie met ezetimibe.

Deze daling was echter niet statistisch significant – het betrouwbaarheidsinterval liep van -0,34 tot +0,10 mmol/L – en de klinische relevantie is beperkt. Op basis van deze gegevens lijkt het dus niet nuttig om met fytoosterolen verrijkte producten te gebruiken als men behandeld wordt met ezetimibe.

### Conclusie

Cholesterolverlagende margarines en andere cholesterolverlagende producten, zoals yoghurtranken, 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. Het volledige effect van met fytoosterolen 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, Miettinen T, Paoletti R. Efficacy and safety of plant stanols and sterols in the management of blood cholesterol levels. *Mayo Clin Proc* 2003; 78: 965-78.

- 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: S59-63.
- 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: 827-31.
- Gylling H, Radhakrishnan R, Miettinen 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: 4226-31.
- 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: 1423.
- 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: 273-81.
- Law M. Plant sterol and stanol margarines and health. Br Med J 2000; 320: 861-64.
- Jong N de, Ocké MC. Workshop Postlaunch Monitoring 'Functional Foods'. Waar ligt de rol van sector VCV? Rapportnummer 261753002/2003. Bilthoven: RIVM, 2003.
- 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: 46-52.
- Turley SD, Dietschy JM. Sterol absorption by the small intestine. Curr Opin Lipidol 2003; 14: 233-40.
- Sudhop T, Bergmann K von. Cholesterol absorption inhibitors for the treatment of hypercholesterolaemia. Drugs 2002; 62: 2333-47.
- Jakulj L, Trip MD, Sudhop T, Bergmann K von, Kastelein JJP, Vissers MN. Inhibition of cholesterol absorption by the combination of dietary plant sterols and ezetimibe: effects on plasma lipid levels. J Lipid Res 2005; 56: 2692-98.

**Medische vragen over een Pfizer geneesmiddel?  
Bel gratis Pfizer bv 0800-medinfo (633 46 36).**

**Verkorte productinformatie Lyrica (november 2004)**

**Samenstelling:** Lyrica 25, 50, 75, 100, 150, 200 en 300 mg harde capsules bevatten respectievelijk 25, 50, 75, 100, 150, 200 en 300 mg pregabalin. **Indicaties:** behandeling van perifere neuropathische pijn bij volwassenen en adjuvant-therapie bij volwassenen met partiële epilepsie met of zonder secundaire generaliseerde aanvallen. **Contra-indicaties:** Overgevoeligheid voor het werkzame bestanddeel of voor één van de hulpstoffen. **Waarschuwingen en voorzorgen:** Patiënten met zeldzame, erfelijke problemen van galactose-intolerantie, Lapp-lactase deficiënte of glucose-galactose malabsorptie mogen dit geneesmiddel niet innemen. Diabetische patiënten die in gewicht toegenomen tijdens de pregabalin-behandeling kunnen een aanpassing van hun bloedglucoseverlagende medicatie nodig hebben. Bij de behandeling met pregabalin zijn duizeligheid en slaperigheid opgetreden, wat het optreden van toevallige verwondingen (door vallen) bij oudere patiënten kan doen toenemen. Er zijn onvoldoende gegevens bekend met betrekking tot het atopzetten van anti-epileptische medicatie na het bereiken van een controls van de aanvalen met pregabalin in de combinatie-therapie, met als doel monotherapie met pregabalin te bereiken. **Interacties:** Aangezien pregabalin voornamelijk onveranderd wordt uitgescheiden in de urine, negenog niet wordt gemetaboliseerd bij de mens, in vitro het geneesmiddelen-metabolisme niet rmt en niet een plasma-elwitton wordt gebonden, is het onwaarschijnlijk dat het farmacokinetische interacties tusseng zou brengen of er onderhevig en zou zijn. **Bijwerkingen:** In het klinisch onderzoeksprogramma waren de bijwerkingen meestal meestal mild tot matig in intensiteit. Zeer vaak (≥ 1/10): duizeligheid en slaperigheid. Vaak (≥ 1/100, < 1/10): toegenomen eetlust, auror, vertering, afgenomen libido, getirteerdheid, ataxie, concentratiestoornis, abnormale coördinatie, geheugenstoornis, tremor, dysartrie, parasthesie, wazig zien, diplopie, vertigo, droge mond, constipatie, braken, flatulentie, erectiele disfunctie, vermoeidheid, perifeer oedeem, een dronken gevoel hebben, oedeem, abnormale gang en gewichtstoename. Soms (≥ 1/1000, < 1/100): anorexia, depersonalisatie, enorgasme, rusteloosheid, depressie, agitatie, stemmingschommelingen, toegenomen slepeelootheid, ternaeergaaligheid, moeilijk op woorden kunnen komen, hallucinaties, abnormale dromen, toege-normen libido, peniakaanvellen, epethie, cognitieve functiestoornis, hyposthesie, gezichtsveld defecten, myastagmus, spraakstoornis, myoclonus, hyperreflexie, dyskinesie, psychomotorische hyperactiviteit, posturale duizeligheid, hyperaesthesie, ageusie, brandend gevoel, intentie tremor, stupor, syncop, abnormaal zien, droge ogen, oogzwellingen, verminderde gezichtsscherpte, oogpijn, anisotropie, verhoogde traanvorming, tachycardie, blozen, warmteopwellingen, dysbiose, droge nasus, abdominale distensies, toegenomen speekselproductie, gastro-oesofagale refluxaandoening, orale hypoesthesie, transpireren, papulaire huiduitslag, spiercontracties, zwelling van gewrichten, spierkramp, myalgie, artralgie, rugpijn, pijn in ledematen, spierrijfheid, dysurie, urine incontinentie, vertraagde ejaculatie, seksuele disfunctie, anthesie, vallen, dorst, beklemd gevoel op de borst, gestegen alanine aminotransferase (ALAT), gestegen creatinine fosfokinase in het bloed, gestegen aspartaat aminotransferase en sfnams van het sentel bloedplaatjes. **Afleveringsstatus:** U.R. Registratienummers: EU/1/04/279/001-025. **Vergoeding en prijzen:** Lyrica wordt volledig vergoed binnen het GVS onder bepaalde voorwaarden. Voor prijzen wordt verwezen naar de Z-index tax. **Voor medische informatie over dit product belt u met 0800-MEDINFO (8334638).** De volledige productinformatie (SPC van 8 juli 2004) is op aanvraag verkrijgbaar. **Registratiehouder:** Pfizer Limited, Ramsgate Road, Sandwich, Kent, CT13 9NJ, Verenigd Koninkrijk. Neem voor correspondentie en inlichtingen contact op met de lokale vertegenwoordiger: Pfizer bv, Postbus 37, 2900 AA Capelle a/d IJssel.



Pfizer  
Postbus 37  
2900 AA Capelle aan de IJssel  
www.pfizer.nl

**LYRICA™**  
PREGABALIN

**BRIEFKAART**

Geachte Collegae,

Kunt u mij antwoord geven op de volgende vraag:

---



---



---



---



---



---

Stempel:

postzegel niet nodig



**Internisten Vademecum**  
**Antwoordnummer 2743**  
**3970 WJ Houten**



**INTERNISTEN VADEMECUM**  
wordt 2x per maand gratis  
gezonden aan alle (praktiserende)  
internisten (in-opleiding)

**Uitgever:**  
mevr. A.J.J.M. van Meyel, 030-6383767  
e-mail: a.meyel@bsl.nl  
**Redactie-coördinatie:**  
Caroline Andriessen, 030-6383728  
e-mail: c.andriessen@bsl.nl  
Opplage: 2.100  
Abonnementen: € 59,65  
Prijswijzigingen voorbehouden.

Het verlenen van toestemming tot publicatie in deze uitgave houdt in dat de Standaardpublicatievoorwaarden van Bohn Stafleu van Loghum BV, gedeponeerd 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](http://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 bronver-  
melding en na schriftelijke  
toestemming van de uitgever.

**Nederlands**  
**Uitgeversverbond**  
Groep uitgevers voor  
vak en wetenschap

**HOI**  
PRINT

Copyright: © 2006  
Bohn Stafleu Van Loghum bv  
Postbus 246 - 3990 GA Houten  
ISSN 1384-6620