

DOI 10.17590/20200115-120729

## **Cholesterinsenkung mit Folgen: Nahrungsergänzungsmittel mit Rotschimmelreis nur nach ärztlicher Rücksprache einnehmen**

Stellungnahme Nr. 003/2020 des BfR vom 15. Januar 2020

Rotschimmelreis (auch bekannt als Rotreis oder Red Yeast Rice) hat seinen traditionellen Ursprung in China. Er entsteht, wenn gekochter weißer Reis mit Schimmelpilzstämmen der Gattung *Monascus* fermentiert (vergoren) wird. Dabei bilden sich Stoffe, die den Reis intensiv rotfärben. Vor allem in Ostasien wird Rotschimmelreis deswegen zum Färben von Lebensmitteln verwendet. Darüber hinaus entstehen beim Fermentieren Inhaltsstoffe, die möglicherweise pharmakologisch (wie ein Medikament) wirken sowie die Gesundheit schädigen können.

Wichtig in diesem Zusammenhang sind **Monakoline**. Dabei handelt es sich um chemische Verbindungen, die natürlicherweise in Schimmelpilzstämmen vorkommen. Sie sind auch im Rotschimmelreis zu finden und können ein Enzym in der Leber hemmen, das der Körper für die Bildung von Cholesterin benötigt. Besonders hervorzuheben ist **Monakolin K**, das mengenmäßig am meisten im Rotschimmelreis vorkommt. Von Aufbau und Wirkung her ist Monakolin K identisch mit dem Wirkstoff **Lovastatin**. Dieser wird in zulassungspflichtigen Arzneimitteln verwendet, um den Cholesterinspiegel zu senken.

Zu den möglichen Nebenwirkungen von Lovastatin zählen Kopfschmerzen, Übelkeit, Durchfall, Schwäche, Hautausschläge und Muskelkrämpfe. In seltenen Fällen kann es zu Störungen der Nieren- und Leberfunktion und Schädigungen der Skelettmuskulatur (Rhabdomyolyse) kommen. Arzneimittel mit dem Wirkstoff Lovastatin sind rezeptpflichtig. Stets bedarf es einer ärztlichen Risiko-Nutzen-Abwägung, ob die Behandlung mit Lovastatin für die Patientin oder den Patienten sinnvoll ist.

In Asien wird Rotschimmelreis wegen seiner cholesterinsenkenden Wirkung schon lange konsumiert, um Verdauungsbeschwerden und Krankheiten des Herz- und Gefäßsystems zu kurieren. Auch in Europa werden Nahrungsergänzungsmittel mit Rotschimmelreis in verschiedenen Dosierungen angeboten. Das darin enthaltene Monakolin K kann die oben genannten Nebenwirkungen ebenfalls hervorrufen. Die Einnahme des Nahrungsergänzungsmittels wird jedoch meist nicht ärztlich begleitet.

Zudem kann sich unter bestimmten Umständen beim Fermentieren die toxische Substanz Citrinin bilden. Sie kann genetische Veränderungen auslösen sowie die Niere und das ungeborene Kind im Mutterleib schädigen. Der zulässige Höchstgehalt von Citrinin in Nahrungsergänzungsmitteln auf Basis von Reis wurde von der EU-Kommission von 2.000 Mikrogramm pro Kilogramm ( $\mu\text{g}/\text{kg}$ ) auf 100  $\mu\text{g}/\text{kg}$  abgesenkt und gilt ab dem 1. April 2020.

Die Sicherheit von Monakolin K in Nahrungsergänzungsmitteln wurde kürzlich durch die Europäische Behörde für Lebensmittelsicherheit (EFSA) im Auftrag der Europäischen Kommission bewertet. Ergebnis: Es ist nicht möglich, eine Aufnahmemenge von Monakolinen festzulegen, die als gesundheitlich unbedenklich gilt. Dieser Einschätzung schließt sich das Bundesinstitut für Risikobewertung (BfR) an.

Im März 2019 wurde eine Meta-Analyse zu der Frage veröffentlicht, wie verträglich und sicher Rotschimmelreisprodukte mit Monakolin K als Nahrungsergänzungsmittel sind (Fogacci et al.). Ein Fazit der Autoren lautete, dass kein erhöhtes Risiko für das Auftreten von musku-

lären Beschwerden bestünde. Das BfR hat die Publikation geprüft und kommt zu dem Schluss, dass sie wesentliche Limitationen aufweist und insgesamt nicht genügend aussagestark ist. Daher ist die Meta-Analyse ungeeignet, um die für Rotschimmelreisprodukte mit Monakolin K als Nahrungsergänzungsmittel bestehenden wesentlichen gesundheitlichen Bedenken zu entkräften.

Für das Inverkehrbringen von Nahrungsergänzungsmitteln in Deutschland ist keine behördliche Zulassung erforderlich, da diese nicht unter das Arzneimittel-, sondern das Lebensmittelrecht fallen. Vor dem erstmaligen Inverkehrbringen müssen sie jedoch beim Bundesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit (BVL) angezeigt werden. Das BfR empfiehlt aufgrund erheblicher gesundheitlicher Sicherheitsbedenken, Nahrungsergänzungsmittel mit Rotschimmelreis nicht zu verzehren. Sollten derartige Produkte trotzdem eingenommen werden, sollte dies nur nach ärztlicher Rücksprache bzw. unter ärztlicher Kontrolle erfolgen. Dabei sollte insbesondere berücksichtigt werden, dass die Produkte unterschiedlich hohe Dosen von Monakolin K enthalten.

BfR		BfR-Risikoprofil: Nahrungsergänzungsmittel aus Rotschimmelreis (Stellungnahme Nr. 003/2020)			
<b>A</b> Betroffen sind	Allgemeinbevölkerung 				
<b>B</b> Wahrscheinlichkeit einer gesundheitlichen Beeinträchtigung durch den Konsum von Nahrungsergänzungsmitteln aus Rotschimmelreis	Praktisch ausgeschlossen	Unwahrscheinlich	Möglich	Wahrscheinlich	Gesichert
<b>C</b> Schwere der gesundheitlichen Beeinträchtigung durch den Konsum von Nahrungsergänzungsmitteln aus Rotschimmelreis	Keine Beeinträchtigung		Leichte Beeinträchtigung [reversibel/irreversibel]	Mittelschwere Beeinträchtigung [reversibel]	Schwere Beeinträchtigung [reversibel]
<b>D</b> Aussagekraft der vorliegenden Daten	Hoch: Die wichtigsten Daten liegen vor und sind widerspruchsfrei		Mittel: Einige wichtige Daten fehlen oder sind widersprüchlich	Gering: Zahlreiche wichtige Daten fehlen oder sind widersprüchlich	
<b>E</b> Kontrollierbarkeit durch Verbraucher	Kontrolle nicht notwendig	Kontrollierbar durch Vorsichtsmaßnahmen [1]		Kontrollierbar durch Verzicht	Nicht kontrollierbar

Dunkelblau hinterlegte Felder kennzeichnen die Eigenschaften des in dieser Stellungnahme bewerteten Risikos (nähere Angaben dazu im Text der Stellungnahme Nr. 003/2020 des BfR vom 15. Januar 2020).

**Zeile E - Kontrollierbarkeit durch Verbraucher**

[1] – Die Angaben in der Zeile „Kontrollierbarkeit durch Verbraucher“ sollen keine Empfehlung des BfR sein, sondern haben beschreibenden Charakter. Das BfR hat in seiner Stellungnahme Handlungsempfehlungen abgegeben. Es empfiehlt, Nahrungsergänzungsmittel aus Rotschimmelreis nur nach ärztlicher Rücksprache zu konsumieren.

## 1 Gegenstand der Bewertung

Im Jahr 2010 hat das BfR ein Rotschimmelreisprodukt in Form von Tabletten mit pro Tagesverzehrmenge 3 mg Monakolin K - neben anderen Inhaltsstoffen - gesundheitlich bewertet. Das BfR kam zu dem Schluss, dass schwerwiegende gesundheitliche Risiken und Gründe des Gesundheitsschutzes einer Allgemeinverfügung entgegenstanden.

Darüber hinaus wurden auf Nachfrage der amtlichen Lebensmittelüberwachung im Jahre 2014 vom BfR zwei gesundheitliche Bewertungen eines als Nahrungsergänzungsmittel vertriebenen Rotschimmelreisprodukts in Form von Kapseln mit pro Tagesverzehrmenge 10 mg Monakolin K erstellt. Das BfR stellte bezüglich des Produkts schwerwiegende gesundheitliche Risiken fest. Mit Blick auf die für Lovastatin (Laktonform von Monakolin K) als Arzneistoff bekannten Kontraindikationen, Wechselwirkungen, unerwünschten Wirkungen sowie notwendigen Kontrollen bei der Anwendung bezweifelte das BfR, dass die Anwendungssicherheit des bewerteten Rotschimmelreisprodukts mit der Dosierung von täglich 10 mg Monakolin K durch für Nahrungsergänzungsmittel übliche Hinweise im Rahmen der Lebensmittelkennzeichnung hinreichend gewährleistet werden könnte.

Im März 2019 veröffentlichten die Autoren Fogacci, Banach und Mitautoren eine Meta-Analyse zur Frage der Verträglichkeit und Sicherheit von Rotschimmelreisprodukten mit Monakolin K als Nahrungsergänzungsmittel:

Fogacci F, Banach M, Mikhailidis DP, Bruckert E, Toth PP, Watts GF, Reiner Ž, Mancini J, Rizzo M, Mitchenko O, Pella D, Fras Z, Sahebkar A, Vrablik M, Cicero AFG; Lipid and Blood Pressure Meta-analysis Collaboration (LBPMC) Group; International Lipid Expert Panel (ILEP) (2019). Safety of red yeast rice supplementation: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Pharmacol Res*, 143:1-16.

Unter Berücksichtigung dieser Meta-Analyse wurde das BfR um erneute Stellungnahme aus Sicht der Risikobewertung gebeten.

## 2 Ergebnis

Der Stoff Monakolin K in Rotschimmelreisprodukten als Nahrungsergänzungsmittel wurde wiederholt vom BfR ausführlich bewertet.

Das BfR sah schwerwiegende gesundheitliche Risiken für Monakolin K in Rotschimmelreisprodukten als Nahrungsergänzungsmittel, und zwar sowohl für die tägliche Dosis von 10 mg Monakolin K als auch für die Tagesdosis von 3 mg Monakolin K. Diese Risiken beziehen sich insbesondere auf die für Lovastatin als Arzneistoff bekannten Kontraindikationen, Wechselwirkungen, unerwünschten Wirkungen sowie auf die notwendigen Kontrollen bei der Anwendung. Diese Einschätzung aus wissenschaftlicher Sicht ist weiterhin gültig.

Die vorgelegte Meta-Analyse (Fogacci, Banach et al., 2019) mag einen Beitrag zur wissenschaftlichen Diskussion von Rotschimmelreisprodukten leisten. Sie ist jedoch aufgrund wesentlicher Limitationen der Arbeit und der in die Meta-Analyse eingeschlossenen Studien nicht genügend aussagestark. Insoweit ist sie nicht geeignet, die für Rotschimmelreisprodukte mit Monakolin K als Nahrungsergänzungsmittel bestehenden wesentlichen gesundheitlichen Bedenken zu entkräften.

Die Sicherheit des Einsatzes von Monakolin K in Nahrungsergänzungsmitteln wurde kürzlich durch die Europäische Behörde für Lebensmittelsicherheit (EFSA) im Auftrag der Europäischen Kommission bewertet. Danach konnte keine sichere Tagesverzehrmenge von Monakolin K in Nahrungsergänzungsmitteln festgelegt werden. Das EFSA-Gremium kam weiter zu dem Schluss, dass die Aufnahme von Monakolin K aus Rotschimmelreis über Nahrungsergänzungsmittel zu einer therapeutischen Dosis von Lovastatin führen kann. Auf Basis der verfügbaren Informationen zu Rotschimmelreis und dessen unerwünschten Wirkungen beim

Menschen kam die EFSA zu dem Ergebnis, dass bei einer Einnahme von täglich 10 mg Monakolin K über Rotschimmelreisprodukte als Nahrungsergänzungsmittel erhebliche Sicherheitsbedenken bestehen. Weiter wurden Fallbeispiele berücksichtigt, in denen es bei einer Dosis von pro Tag 3 mg Monakolin K über Rotschimmelreisprodukte zu schweren Nebenwirkungen kam (EFSA, 2018).

### 3 Begründung

#### 3.1 Publikation Fogacci, Banach et al., on behalf of the Lipid and Blood Pressure Meta-analysis Collaboration (LBPMC) Group, the International Lipid Expert Panel (ILEP), 2019

Von Fogacci und Mitautoren wurde 2019 eine Meta-Analyse publiziert. Ziel der Arbeit war die Betrachtung von unter der Einnahme von Rotschimmelreisprodukten in zuvor publizierten klinischen Studien aufgetretenen oder berichteten unerwünschten Wirkungen sowie von sonstigen Daten zur Sicherheit und Verträglichkeit im Vergleich zu den jeweiligen Kontrollen. Primäres Zielkriterium der Analyse war das Auftreten von muskuloskelettalen Störungen („Musculoskeletal Disorders“, MuD). Sekundäres Zielkriterium waren nicht-muskuloskelettale unerwünschte Wirkungen („Non-Musculoskeletal adverse events“, Non-MuD) sowie schwerwiegende unerwünschte Wirkungen („Serious Adverse Events“, SAE). Die eingesetzten Rotschimmelreisprodukte enthielten meist weitere, möglicherweise aktive Inhaltsstoffe.

Die Daten der Meta-Analyse basierten auf einem Pool von 53 kontrollierten klinischen Studien mit insgesamt 112 Behandlungsgruppen. Eingeschlossen waren 8535 Patienten mit Hypercholesterinämie. Davon erhielten 4437 Patienten ein Rotschimmelreisprodukt, während 4303 Patienten als Kontrolle dienten. Die Kontrolle bestand überwiegend aus der Gabe von Placebo, bei einem Teil der Studien aber auch aus der Gabe von aktiven Arzneistoffen wie Atorvastatin 10 mg [Literatur Nr. 66], Pravastatin 40 mg [Literatur Nr. 57], Fluvastatin 20 mg [Literatur Nr. 61], Simvastatin 20 mg [Literatur Nr. 31], „Low-dose statin“ ohne nähere Angabe [Literatur Nr. 29] sowie aus anderen Stoffen wie Berberin 500 mg [Literatur Nr. 63]. Die Meta-Analyse bezog sich auf Rotschimmelreisprodukte mit Tagesdosierungen an Monakolin K in Höhe von  $\leq 3$  mg, 3,1 bis 5 mg bzw.  $>5$  mg. Das jeweils verabreichte Prüfpräparat als Rotschimmelreisprodukt enthielt in der überwiegenden Anzahl der Studien weitere als aktiv gedachte Inhaltsstoffe wie Coenzym Q10, Phytosterole, Artischockenextrakt, Folsäure, Berberin, Hydroxytyrosol, Policosanol, Astaxanthin, Silymarin, Nattokinase, Grünteeextrakt, Quercetin, Resveratrol, Guggulextrakt, Traubenkernextrakt, Schwarzer Pfefferextrakt, Knoblauchextrakt, Pinienrindenextrakt, Niacin, Vitamin E, Procyanidine, Bittermelone.

Die in der Meta-Analyse inkludierten Studien wurden zwischen 1999 und 2019 publiziert. Die meisten dieser Studien erfolgten in Italien (n=24), weitere in China (n=11), USA (n=6), Frankreich (n=3), Taiwan (n=3), Belgien (n=2), Ägypten (n=1), Indien (n=1), Norwegen (n=1), Spanien (n=1) und Deutschland (n=1). (Die sich hieraus ergebende Summe von 54 entspricht den Angaben in der Meta-Analyse.) Die Dauer der in der Meta-Analyse eingeschlossenen Studien schwankte zwischen 4 Wochen und 4,5 Jahren, wobei in der deutlich überwiegenden Anzahl diese im Bereich von 4 bis 12 Wochen lag.

Bezüglich des primären Zielkriteriums der Meta-Analyse (Auftreten von muskuloskelettalen Störungen, „Musculoskeletal Disorders“) gaben Fogacci und Mitautoren an, dass derartige Störungen in 37 Studien nicht berichtet wurden. Bei den übrigen Studien zeigte sich, dass Monakolin K über Rotschimmelreisprodukte im Vergleich zur Gabe der Kontrolle nicht mit einem erhöhten Risiko für muskuloskelettale Störungen verbunden war (Odds-Ratio = 0,94; 95-Prozent-Konfidenzintervall zwischen 0,53 und 1,65).

Zum sekundären Zielkriterium (Auftreten von nicht-muskuloskelettalen unerwünschten Wirkungen) gaben Fogacci und Mitautoren an, dass in 34 der Studien derartige unerwünschte Wirkungen nicht berichtet wurden. In den übrigen Untersuchungen ergab sich unter der Verabreichung von Monakolin K über Rotschimmelreisprodukte im Vergleich zur Kontrolle ein statistisch reduziertes Risiko für das Auftreten nicht-muskuloskelettaler Wirkungen (Odds-Ratio = 0,59; 95-Prozent-Konfidenzintervall zwischen 0,50 und 0,69). Bezüglich des Auftretens von schwerwiegenden unerwünschten Wirkungen (weiteres sekundäres Zielkriterium der Meta-Analyse) wurde angegeben, dass in 48 der 53 Studien derartige unerwünschte Wirkungen nicht berichtet wurden. Hinsichtlich der übrigen Studien gaben Fogacci und Mitautoren für die Gabe von Rotschimmelreisprodukten im Vergleich zur Kontrolle ein statistisch reduziertes Risiko für schwerwiegende unerwünschte Wirkungen an (Odds-Ratio = 0,54; 95-Prozent-Konfidenzintervall zwischen 0,46 und 0,64).

Bei der Prüfung der vorgelegten Meta-Analyse und expliziter Recherche in den originalen 53 Publikationen ergeben sich zum Teil schwerwiegende Einschränkungen:

Die mit einer Studiendauer von 4,5 Jahren (Angabe als Mittelwert gemäß Originalpublikation von lediglich fünf Seiten Umfang [Literatur Nr. 62]) deutlich längste Studie schloss im Verhältnis zu den sonstigen in der Meta-Analyse zitierten Studien zudem auffällig viele Patienten ein ( $n=4.870$ , Summe aus 2.429 Patienten unter Verum und 2.441 Patienten unter Placebo). Hierdurch ist ein erhebliches Missverhältnis zu den übrigen Studien mit jeweils wesentlich weniger Teilnehmern und jeweils wesentlich kürzerer Studiendauer zu vermerken, was für die Auswertung die Frage nach einem möglichen systematischen Fehler (Bias) aufwirft. Die Studie wurde in China durchgeführt, und alle eingeschlossenen 4.870 Patienten wiesen einen zuvor diagnostizierten Myokardinfarkt auf [Literatur Nr. 62]. Eine schwere Erkrankung, welche aus medizinischer Sicht gerade nicht als typische Indikation für Rotschimmelreisprodukte als Nahrungsergänzungsmittel anzusehen ist.

Bei Evaluierung der in die Meta-Analyse inkludierten Studien in den jeweiligen Originalpublikationen fällt auf, dass – für klinische Studien üblich – für die Rekrutierung und Aufnahme der Patienten in die jeweilige Studie zahlreiche Ausschlusskriterien bestanden haben. Bei der überwiegenden Mehrheit bzw. fast allen der Studien wurden als Ausschlusskriterien eine Reihe von Krankheiten und gesundheitliche Störungen aufgeführt:

Literatur Nummern [23], [24], [25], [8], [26], [27], [28], [29], [30], [31], [32], [11], [33], [34], [36], [37], [38], [39], [40], [41], [42], [43], [44], [45], [46], [47], [48], [49], [50], [52], [53], [54], [55], [10], [57], [58], [59], [60], [61], [62], [63], [64], [65], [67], [68], [69], [71].

In jeder dieser Publikationen galten mehrere der folgenden Krankheiten oder gesundheitlichen Störungen (meist leber- und nierenbezogene Störungen in Verbindung mit zusätzlichen Indikationen) als Ausschlusskriterium für eine Studienteilnahme. Betroffene wurden nicht mit dem zu prüfenden Rotschimmelreisprodukt (oder der jeweiligen Kontrolle) behandelt:

Störungen der Leberfunktion, Hepatitis in der Anamnese, Störungen der Nierenfunktion, periphere Ödeme, Einnahme bestimmter Arzneimittel, Dosierungsänderungen bei Einnahme bestimmter Arzneimittel, Einnahme bestimmter Nahrungsergänzungsmittel, Störungen des Zuckerstoffwechsels, Störungen der Schilddrüsenfunktion mit und ohne Beeinträchtigung des Lipidstoffwechsels, Störungen des endokrinen Systems, gastrointestinale Erkrankungen (einschließlich Colitis, Pankreatitis), derzeitige oder zurückliegende ischämische Herzerkrankung, koronare Herzkrankheit, Herzinsuffizienz, Herzrhythmusstörungen, Herzinfarkt in der Anamnese, Veränderung des

Körpergewichts von mehr als 3 kg während der vergangenen 3 Monate, Krebserkrankungen, neurologische und/oder psychiatrische Erkrankungen, derzeitiger oder früherer Alkoholmissbrauch, Gebrauch von Alkohol ab einer definierten täglichen Menge, derzeitiger oder früherer Drogenmissbrauch, Übergewicht ab einem definierten Body Mass Index (BMI), bestimmte Störungen des Lipidstoffwechsels, muskuloskeletale Störungen sowie Muskelerkrankungen/Myopathien derzeit oder in der Anamnese und/oder erhöhte Werte der Kreatinkinase (CK) im Serum, Diabetes mellitus Typ 2, Erkrankungen der Hirngefäße, Arteriosklerose, Schwangerschaft, Stillzeit, Erkrankungen der peripheren Gefäße, operative Eingriffe oder Krankenhausaufenthalte während der letzten 3 Monate, sekundäre arterielle Hypertonie, unkontrollierte arterielle Hypertonie, Morbus Behçet, Vaskulitis, Störungen des Immunsystems, Psoriasis, Raucheranamnese aktiv, Essstörungen bestehend oder in der Anamnese wie z. B. Anorexia nervosa oder Bulimie, derzeitige oder kürzlich erfolgte kalorienreduzierte Diät, frühere oder bestehende Therapie von Fettstoffwechselstörungen, Statin-assoziierte Myositis oder Rhabdomyolyse in der Anamnese, chronische Schmerzzustände, Erkrankungen des Bindegewebes, akute Infektionen.

Bei Ausschluss von Patienten insbesondere mit Störungen der Leber- und Nierenfunktion sowie mit weiteren Erkrankungen wie zuvor angegeben einschließlich adäquater ärztlicher Kontrolle steht zu erwarten, dass im Vergleich zur Praxis des Verzehrs von Rotschimmelreisprodukten als Nahrungsergänzungsmittel allgemein mit einer differierenden Inzidenz unerwünschter Wirkungen zu rechnen ist (siehe hierzu auch Punkt 3.6 „Aktuelle Literatur zur Häufigkeit unerwünschter Wirkungen von Statinen“). Dies schwächt die Aussagekraft der vorgelegten Meta-Analyse erheblich.

Bei Durchsicht der originalen Publikationen der in die Meta-Analyse inkludierten Studien fällt auf, dass für eine Reihe von Studien unklar bleibt, ob und inwieweit die Daten zur Sicherheit und Verträglichkeit systematisch erfasst wurden. Dies gilt für die Literatur Nummern [23], [25], [8], [26], [32], [33], [34], [38], [43], [44], [46], [47], [51], [53], [60], [61], [63], [64], [65], [67], [9], [68] (siehe hierzu auch Punkt 3.4 „Kontrollierte klinische Studien häufig mit mangelhafter Berichterstattung zu Sicherheit und unerwünschten Wirkungen“), was die Aussagekraft bezüglich unerwünschter Wirkungen schwächt.

Ein Teil der Studien kann nach hiesiger Recherche nicht oder nur teilweise inhaltlich nachvollzogen werden: zu zwei Publikationen, welche chinesischen Ursprungs sind, konnten keinerlei inhaltliche Informationen beschafft werden [Literatur Nr. 66 und Nr. 70] und eine weitere Publikation liegt lediglich in italienischer Sprache vor [Literatur Nr. 35].

Insgesamt können die in der vorgelegten Meta-Analyse erfolgten Schlussfolgerungen “Conclusions ... that RYR [Red Yeast Rice] supplementation is safe and is not associated with increased incidence of muscular adverse effects ...this nutraceutical compound can be used in order to promote health in general population with mildly increased cardiovascular disease risk and in statin-intolerant patients” (Fogacci et al., 2019) nicht ausreichend nachvollzogen werden. Die vorgelegte Meta-Analyse ist aufgrund der dargelegten Limitationen nicht genügend aussagestark und insoweit nicht geeignet, die für Rotschimmelreisprodukte mit Monakolin K als Nahrungsergänzungsmittel bestehenden wesentlichen gesundheitlichen Bedenken zu entkräften.

### 3.2 Publikation Banach, Patti et al., on behalf of the International Lipid Expert Panel (ILEP), 2018

Ebenso wie die unter Punkt 3.1 ausführlich beschriebene Meta-Analyse (Publikation Fogacci, Banach et al, 2019) wurde die Publikation Banach, Patti et al., 2018, zumindest teilweise von Autoren des „International Lipid Expert Panel“ (ILEP) verfasst. Die Autoren erörterten die Eignung u. a. von Rotschimmelreisprodukten bei Patienten mit bestehender Unverträglichkeit gegenüber Statinen zum Zweck der Cholesterolsenkung. Im Ergebnis erscheinen die Schlussfolgerungen der Autoren widersprüchlich, da einerseits die mögliche Verwendung der explizit genannten Zubereitung (3 mg Monakolin K in Form von 200 mg Rotschimmelreis, 10 mg Policosanol, 500 mg Berberine, 200 µg Folsäure, 2 mg Coenzym Q10, 0,5 mg Astaxanthin) positiv beschrieben wurde, andererseits jedoch eingeräumt wurde, dass aufgrund des Inhaltsstoffs Monakolin K für Statine typische unerwünschte Wirkungen auftreten können und weitere Studien mit mehr Patienten und längerer Anwendung notwendig wären, um zur Sicherheit bei Langzeitanwendung von Monakolin K genauere Aussagen zu machen.

Zu der in der Publikation Banach, Patti et al., 2018, dargestellte Verwendung von Monakolin K aus Rotschimmelreis bei Statin-intoleranten Patienten nimmt Smollich, 2018, ausführlich Stellung. Dabei kommt er zu dem Schluss, dass die Darlegungen von Banach, Patti et al., 2018, teilweise „wissenschaftlich nicht nachvollziehbar“ seien und die Einnahme von Rotschimmelreisprodukten im Zusammenhang mit Fettstoffwechselstörungen mit unkalkulierbaren Gesundheitsrisiken verbunden wäre und nicht empfehlenswert sei (Smollich, 2018). Auch Dujovne, 2017, erörtert in seiner Publikation unerwünschte Wirkungen von Rotschimmelreisprodukten und spricht sich aus Gründen der Patientensicherheit ebenfalls klar gegen den Einsatz von Rotschimmelreisprodukten als Ersatz für Statine aus (Dujovne, 2017). Noch 2017 wird vom ILEP in einem Positionspapier zu besonderer Vorsicht bei Rotschimmelreisprodukten für Statin-intolerante Patienten geraten (Cicero et al., 2017).

### 3.3 Bewertung von Monakolin K durch die EFSA, 2018

Vom ANS Panel der EFSA (EFSA Panel on Food Additives and Nutrient Sources added to Food) wurde im Jahr 2018 eine Sicherheitsbewertung von Monakolin in Rotschimmelreis im Rahmen der Bewertung für ein Art. 8-Verfahren nach der VO(EG) Nr. 1925/2006 erstellt (EFSA, 2018). Bei der Fermentierung von Reis mit dem Schimmelpilz *Monascus purpureus* entstehen mehrere Monakolin-Metabolite, wobei mengenmäßig der Stoff Monakolin K überwiegt und dementsprechend auch im Fokus der Bewertung stand. In China wird Rotschimmelreis traditionell angewendet, z. B. zum Färben von Lebensmitteln. Anlass für den Auftrag an die EFSA waren die Diskussionen und Sicherheitsbedenken von Gremien aus einigen EU-Mitgliedstaaten, nachdem die EFSA eine gesundheitsbezogene Angabe („Health claim“) zu Rotschimmelreis positiv beurteilt und eine tägliche Aufnahme von 10 mg Monakolin K als wirksame Menge genannt hatte (EFSA, 2011).

In der Bewertung wurde bestätigt, dass das in Rotschimmelreisprodukten enthaltene Monakolin K abhängig vom pH-Wert in schwankenden Anteilen als Lakton oder in der Säureform vorkommt. Monakolin K als Lakton ist chemisch identisch mit dem Stoff Lovastatin, einem Statin, das als Arzneistoff zur Senkung des Cholesterins in zulassungspflichtigen Arzneimitteln verwendet wird. Monakolin K in der Laktonform und Lovastatin werden im Körper rasch zur korrespondierenden Säureform hydrolysiert (= Wirkform). Diese stellt die aktive Form des Moleküls dar. Sie hemmt die 3-Hydroxy-3-methyl-glutaryl-Coenzym A (HMG-CoA) Reduktase und damit die körpereigene Cholesterolsynthese.

Gemäß der vom ANS Panel dargelegten „Summary of Product Characteristics“ (SPC) von Lovastatin bei Anwendung als Arzneimittel betragen die empfohlenen Dosierungen bei der Behandlung der Hypercholesterinämie üblicherweise zunächst 20 mg pro Tag, maximal 80 mg pro Tag, bei milder bis moderater Hypercholesterinämie zunächst 10 mg pro Tag. Die Kontraindikationen für Lovastatin umfassen Erkrankungen der Leber einschließlich erhöhter Serumwerte verschiedener Leberfunktionsparameter, Cholestase, Myopathie, gleichzeitige Behandlung mit bestimmten anderen Arzneimitteln, Schwangerschaft und Stillzeit sowie Alkoholabusus. Weitere Warnungen und Hinweise zur Vorsicht beziehen sich auf das Risiko des Auftretens von Myopathien mit Schmerzen, Muskelschwäche und Erhöhung der Kreatinkinase (CK) im Serum mit und ohne Nierenfunktionsstörung, in schweren Fällen bis hin zur Rhabdomyolyse (Zerfall von Muskulatur).

Zu Beginn der Therapie und bei Dosiserhöhung soll über die Risiken möglicher Myopathien aufgeklärt werden. Falls Beschwerden auftreten, ist rasch ein Arzt aufzusuchen. Bei bestimmten Patienten wird vor Therapiebeginn die Bestimmung der Kreatinkinase (CK) im Serum empfohlen. Ist die Kreatinkinase im Serum deutlich erhöht oder treten anhaltende schwerere Muskelbeschwerden auf, ist Lovastatin abzusetzen. Bei der bestehenden Datenlage zum Auftreten von unerwünschten Wirkungen unter der Behandlung mit Lovastatin als Arzneimittel bezogen sich die am häufigsten berichteten unerwünschten Wirkungen auf Muskelsymptome und auf das muskuloskeletale System (Myopathien) bis hin zur Rhabdomyolyse, auf das Nervensystem und den Gastrointestinaltrakt sowie auf die Funktion der Nieren und der Leber.

Interessierte Kreise hatten der EFSA Tagesverzehrempfehlungen im Bereich von 9-20 mg Monakolin K aus Rotschimmelreis gemeldet. Daten aus „Mintel Global New Products Database“ (Mintel GNPD), einer Datenbank für Produktneueinführungen, zeigten in der Kennzeichnung für 40 Produkte aus europäischen Ländern (Januar 2012 bis Februar 2018) Dosierungen von täglich 2 bis 48 mg Monakolin K, wobei für ein Großteil der Produkte die Tagesverzehrempfehlung bei 10 mg lag. Bei nur 8 der 40 Produkte handelte es sich um Monopräparate, während die meisten Nahrungsergänzungsmittel mit Monakolin K zusätzliche - überwiegend pflanzliche - Zutaten enthielten.

Bei der Beurteilung der Sicherheit von Monakolin K aus Rotschimmelreis und einer möglichen sicheren Höchstmenge wurden vom Panel der EFSA Daten aus der wissenschaftlichen Literatur bis einschließlich Mai 2018 berücksichtigt. Herangezogen wurden Meldungen unerwünschter Wirkungen von Nahrungsergänzungsmitteln mit Monakolin K wie sie in Datenbanken der WHO (Vigibase database maintained by the WHO Collaborating Centre for International Drug Monitoring) sowie in Frankreich (French Phytovigilance System, berichtet von ANSES, 2014, und Philibert et al., 2016 ) und Italien (Italian Surveillance System of Natural Health Products, berichtet von Mazzanti et al., 2017) erfasst wurden, teilweise auch aus Datenbanken der FDA.

Die am häufigsten berichteten unerwünschten Wirkungen betrafen das muskuloskeletale System (Myalgien) und das Bindegewebe, Muskelschäden (Myopathien) ohne und mit Anstieg der Kreatinkinase im Serum, bis hin zu 4 Fällen von Rhabdomyolyse, dies teilweise bereits bei Dosierungen von täglich 3 mg Monakolin K bei einer Einnahmedauer zwischen 25 und etwa 90 Tagen, zum Teil auch nach mehreren Monaten der Einnahme. Weitere Fälle betrafen Störungen des hepatobiliären Systems (akute Leberentzündung; Anstieg der Leberfunktionswerte im Serum wie ALT, AST, gamma-GT; Dosierung: täglich 3 mg Monakolin K, Einnahmedauer 15 bis 76 Tage) sowie des Gastrointestinaltrakts (Diarrhoe, Übelkeit, Bauchschmerzen) und der Haut (Urtikaria, Juckreiz). Einige Fälle unerwünschter Wirkungen wurden als schwerwiegend eingestuft (z. B. 6 von 10 Fällen einer akuten Hepatitis).

Dem EFSA-Panel war es nicht möglich, auf Basis dieser Daten konkrete Angaben zur Häufigkeit des Auftretens unerwünschter Wirkungen unter Monakolin K abzuleiten. Das Panel kam zu dem Schluss, dass keine ausreichenden Informationen vorliegen, aus denen eine klare Korrelation zwischen der Dosis und dem Auftreten unerwünschter Wirkungen abzuleiten wäre. Eine sichere Höchstmenge für Monakolin K sei nicht zu bestimmen. Bereits eine Dosis von täglich 3 mg hatte Cholesterin-senkende Wirkungen. In den Fallberichten und in einem aktuellen Review zeigten sich bei dieser Dosierung aber auch unerwünschte Wirkungen in Form von Leberentzündungen und Muskelschäden bis hin zur Rhabdomyolyse.

Zusammenfassend kam die Bewertung zu dem Schluss, dass die Aufnahme von Monakolin K über Rotschimmelreisprodukte therapeutische Dosierungen vergleichbar der des Arzneistoffs Lovastatin erreichen kann. Die berichteten unerwünschten Wirkungen von Lovastatin und Monakolin K unterschieden sich nicht grundsätzlich.

Für Nahrungsergänzungsmittel mit Monakolin K aus Rotschimmelreis wurde auf Unsicherheiten verwiesen. Diese betrafen die Zusammensetzung und tatsächlich vorhandene Menge enthaltener Monakoline, die bisher unzureichende Evaluation verwendeter Kombinationspartner bei Kombinationspräparaten, Unklarheiten zum Verhältnis von Laktonform und Säureform des jeweils verwendeten Monakolin K, die unzureichende Datenlage zur Sicherheit von Monakolin K in speziellen Verbrauchergruppen (Schwangere, Stillende) sowie zu erwartende Effekte aufgrund möglicher Wechselwirkungen mit anderen Stoffen und Arzneistoffen.

Nach Ansicht der EFSA bestehen für Monakolin K aus Rotschimmelreis über Nahrungsergänzungsmittel bei einer Aufnahmemenge von 10 mg pro Tag erhebliche Sicherheitsbedenken. Das Gremium wies darauf hin, dass für Monakoline aus Rotschimmelreis in einer Dosierung von nur 3 mg pro Tag schwerwiegende unerwünschte Wirkungen berichtet wurden. Es kam zu dem Schluss, dass die Exposition gegenüber Monakolin K durch Rotschimmelreisprodukte zu schwerwiegenden Auswirkungen auf das muskuloskelettale System, einschließlich Rhabdomyolyse, und auf die Leber führen kann. Auf der Grundlage der verfügbaren Informationen und mehrerer in der Bewertung hervorgehobener Unsicherheiten war das Gremium nicht in der Lage, eine Aufnahmemenge von Monakolinen aus Rotschimmelreis als Nahrungsergänzungsmittel zu identifizieren, die keine Bedenken hinsichtlich nachteiliger gesundheitlicher Auswirkungen für die Allgemeinbevölkerung und für spezielle vulnerable Untergruppen der Bevölkerung aufwirft (EFSA, 2018).

### **3.4 Kontrollierte klinische Studien häufig mit mangelhafter Berichterstattung zu Sicherheit und unerwünschten Wirkungen**

In der Meta-Analyse von Gerards et al., 2015, wurden 20 kontrollierte Humanstudien (insgesamt 6.663 Patienten, zumeist aus China) mit Monakolin K in Dosierungen zwischen täglich 4,8 bis 24 mg im Vergleich zu Placebo oder aktiver Behandlung (einschließlich Statinen) ausgewertet. Es wurden als Nebenwirkungen gastrointestinale Störungen (Diarrhoe, Unwohlsein), muskuloskelettale Beschwerden (Muskelbeschwerden, Arthralgien, Schwäche), Veränderung verschiedener Laborwerte, Schwindelgefühl sowie Störungen der Nieren- und Leberfunktion berichtet. Im Ergebnis zeigten sich zwar keine statistisch signifikanten Unterschiede bezüglich des Auftretens der unerwünschten Wirkungen zwischen den Behandlungsgruppen. Jedoch räumten die Autoren ein, dass die Bewertung zur Sicherheit und Verträglichkeit nicht in allen Studien dargelegt worden ist, in einige Studien war die quantitative Darstellung der diesbezüglichen Daten unklar oder fehlte. Wörtlich heißt es hierzu: „Quality of safety assessment was low in the majority of studies.“

Nach den Autoren war die Inzidenz berichteter unerwünschter Wirkungen in den Studien, in welchen die Bewertung zur Sicherheit und Verträglichkeit nur unzureichend erfolgte, besonders niedrig. Gerards et al., 2015, stellen fest, dass in kontrollierten klinischen Studien unerwünschte Wirkungen gegenüber Statinen seltener auftreten als in der allgemeinen klinischen Praxis und nennen als Grund, dass bestimmte Risikofaktoren bei Patienten in Studien häufiger unter die Exklusionskriterien fallen. Weiter rechnen die Autoren mit einer Unterschätzung der wahren Inzidenz unerwünschter Wirkungen unter Monakolin K wegen einer unzureichenden Evaluation der Sicherheit in der Mehrheit der einbezogenen klinischen Studien. Sie schreiben: „Our results do not suggest that RYR [Red Yeast Rice] results in different adverse reactions than the usual statin-associated adverse reactions.“ Weiter bemängeln die Autoren, dass bei Rotschimmelreispräparaten die Menge an Monakolin K nicht immer angegeben wird, bei den auf dem Markt befindlichen Supplementen keine Standardisierung der Herstellung besteht und die diesbezügliche Deklaration häufig unzureichend ist (Gerards et al., 2015). Auch in der Bewertung des Panels der EFSA wurde festgestellt, dass bei den in die Meta-Analyse Gerards et al., 2015, eingeschlossenen Studien die Berichterstattung zur Sicherheit und Verträglichkeit sowie deren Auswertung allgemein unzureichend war (EFSA, 2018).

Xiong et al., 2017, bemängeln in ihrem Review (21 klinische Studien mit 4.558 Patienten zu Effekten von Rotschimmelreisprodukten auf Blutdruck und Cholesterinspiegel) ebenfalls die häufig mangelhafte Berichterstattung zur Sicherheit und Verträglichkeit und warnen vor vorzeitigen positiven Schlüssen: „Furthermore, most clinical studies have not demonstrated severe AEs [Adverse Events] such as statin-associated myalgias, or increases in ALT, AST, BUN, Cr, and CK occurring with RYR [Red Yeast Rice] use to date, which was likely one of the main reasons for its popularity. There may be a common misconception among some patients and physicians that “natural” means safe (...). In this review, a lack of knowledge about detailed reporting of AEs was observed. Only nine trials reported AEs, with no significant difference in either symptoms and signs or biochemical indicators, whereas AEs were not mentioned in the remaining studies. Although the reported AEs appeared to be safe and were well tolerated in hypertensive patients, definite conclusions about the safety of RYR cannot be drawn due to the limited, inadequate recording and reporting“ (Xiong et al., 2017).

In der Publikation von Xue et al., 2017, über eine klinische Vergleichsstudie mit 60 Patienten (tägliche Dosierung von 1.200 mg Rotschimmelreis im Vergleich zu 20 mg Simvastatin im Verlauf von vier Wochen) wurde festgestellt, dass in beiden Behandlungsgruppen keine signifikanten Veränderungen bestimmter Laborparameter zu vermerken waren und von keinem Patienten unerwünschte Wirkungen berichtet wurden. Dieses Resultat kann nicht bedeuten, dass die für den Arzneistoff Simvastatin geltenden Kontraindikationen, Vorsichtsmaßnahmen und möglichen unerwünschten Wirkungen in Frage zu stellen wären. Die Autoren merken kritisch an, dass weitere Studien zur Sicherheit bei Langzeitgabe und zur Wirksamkeit von Rotschimmelreis fehlen (Xue et al., 2017). Ong und Aziz, 2016, schreiben in ihrem Review auf Basis von zehn klinischen Studien, in denen Rotschimmelreisprodukte im Vergleich zu Simvastatin (pro Tag 10 oder 20 mg) verabreicht wurden, dass die beobachteten unerwünschten Wirkungen in beiden Gruppen vergleichbar waren. Dazu zählten Magenbeschwerden, Übelkeit, Unterleibsbeschwerden, Veränderungen bestimmter Laborparameter der Leberfunktion, Anorexie sowie weitere unbestimmte gastrointestinale Symptome. Die Autoren schreiben, dass Unklarheiten über die eingesetzten Rotschimmelreisprodukte bestehen und erhebliche Mängel in der Berichterstattung der Studien zu vermerken sind (Ong und Aziz, 2016).

Farkouh und Baumgärtel, 2019, schreiben in ihrem Mini-Review, dass das Risikoprofil und die beobachteten unerwünschten Wirkungen einer Einnahme von Rotschimmelreisprodukten hauptsächlich auf Fallberichte zurückgehen und dass eine systematische Erfassung durch die Selbstmedikation und die deutlich variierende Produktzusammensetzung erschwert ist. Die Autoren halten ein kontinuierliches Monitoring und weitere Langzeitstudien für unentbehrlich (Farkouh and Baumgärtel, 2019).

Wiederholt wurde bemängelt, dass die Berichterstattung zu Sicherheit und Verträglichkeit in klinischen Interventionsstudien zu kurz kommt. Diese sind darauf angelegt, die überlegene Wirksamkeit bestimmter Substanzen zu belegen. Dazu schreiben Andres et al., 2018, in einem vergleichbaren Fall von Nahrungsergänzungsmitteln: „Only a few studies provided detailed information on the occurrence of adverse events or on relevant safety lab parameters (a situation which frequently can be found with substances used as ingredients of dietary supplements). In this context, it is noted that the fact that no adverse events were mentioned for many of the published human intervention studies cannot be taken as proof that no adverse events occurred” (Andres et al., 2018).

### **3.5 Aktuelle wissenschaftliche Literatur zur Sicherheit und Verträglichkeit von Rotschimmelreisprodukten**

Cohen et al., 2017, analysierten 28 Zubereitungen mit Rotschimmelreis bezüglich des Gehalts an Monakolin K. Bei zwei Produkten war der Stoff nicht nachweisbar, während bei den übrigen 26 Produkten Mengen an Monakolin K zwischen 0,09 und 5,48 mg pro 1.200 mg Rotschimmelreis nachweisbar waren, was bei den angegebenen Verzehrempfehlungen zu Tagesdosierungen von 0,09 bis 10,94 mg Monakolin K führt. Die Autoren weisen auf die bekannten (teilweise dosisabhängigen) unerwünschten Wirkungen von Statinen hin und betonen, dass eine kombinierte Gabe von verschreibungspflichtigen Statinen mit Rotschimmelreisprodukten mit Blick auf die darin gefundenen Mengen an Monakolin K und die häufig unzureichende Produktdeklaration mit fehlenden Warnhinweisen für die Patientensicherheit als besonders problematisch anzusehen ist (Cohen et al., 2017). Auch Patel, 2016, sieht die fehlenden Standardisierungen von Supplementen auf Basis von Rotschimmelreis als Risiko an: „The fluctuation in monacolin levels can either render RYR [Red yeast rice] to be ineffective or cause deleterious consequences. ... Standardization must be rigorously ensured as in many cases, the content labelling are erroneous. It is difficult to set a cut-off as safe limit of monacolin K, as their content in RYR vary based on the mold strain and fold purification” (Patel, 2016).

Stroes et al., 2015, schreiben, dass die Sicherheit von Monakolin K aus Rotschimmelreis bei Langzeitgabe nicht ausreichend belegt ist und dass bezüglich der Herstellung Standardisierungen fehlen, mit je nach individueller Zubereitung deutlich unterschiedlicher Bioverfügbarkeit. Weiter ist mit toxischen Effekten durch unerwünschte Beistoffe zu rechnen. Mit dem Auftreten unerwünschter Wirkungen von Monakolin K - wie sie unter Statinen bekannt sind - muss nach Aussage der Autoren ebenfalls gerechnet werden (Stroes et al., 2015). Auch Peng et al., 2017, kritisieren die mangelnde Standardisierung beim Herstellen der Zubereitungen und kommen zu dem Schluss, dass Rotschimmelreisprodukte in der klinischen Praxis nicht empfohlen werden könnten. Sollten Patienten dem Arzt berichten, dass sie Rotschimmelreisprodukte einnehmen, halten die Autoren klinische und laborchemische Kontrollen wegen möglicher unerwünschter Wirkungen und Störungen der Organfunktionen insbesondere von Leber und Nieren für erforderlich (Peng et al., 2017). Ebenso stellen Li et al., 2014,

und Xue et al., 2017, fest, dass Studien zur Sicherheit bei Langzeitgabe und zur Wirksamkeit von Rotschimmelreis fehlen (Li et al., 2014; Xue et al., 2017).

In ihrer Übersicht zu „Nutraceuticals“ bei Dyslipidämien - in der auch Rotschimmelreisprodukte erwähnt werden - fordern auch Patti et al., 2017, dass weitergehende Daten zum Nutzen/Risiko-Verhältnis und weitere Studien zur Frage der Tolerabilität und Sicherheit bei Langzeitgabe zu erheben sind, bevor ein Gebrauch derartiger Zubereitungen empfohlen werden könnte (Patti et al., 2017). Poli et al., 2018, betonen in ihrem Positionspapier in gleicher Weise, dass der Einsatz von Rotschimmelreisprodukten ärztlich überwacht werden sollte. Besonders heben sie die notwendige Kontrolle möglicher Wechselwirkungen zwischen Rotschimmelreisprodukten mit Monakolin K und bestimmten Arzneimitteln (Poli et al., 2018) hervor. In einer nachfolgenden Publikation bekräftigen Poli und Visioli, 2019, die dringende Empfehlung der ärztlichen Kontrolle bei Einsatz von Rotschimmelreisprodukten und verweisen erneut auf das Potential für relevante Wechselwirkungen mit bestimmten Arzneimitteln sowie für unerwünschte Wirkungen, dies bereits unter Zubereitungen mit 3 mg Monakolin K pro Tagesdosis (Poli und Visioli, 2019). Andere Autoren fordern vor dem Inverkehrbringen von (teilweise auch als „Nutraceuticals“ bezeichneten) Zubereitungen wie Rotschimmelreisprodukten die systematische Erfassung weitergehender klinischer Daten zu Sicherheit und Wirksamkeit (Santini et al., 2018).

Stephan, 2016, kommt in ihrer Überblicksarbeit über die Wirkungen und Nebenwirkungen von Produkten aus Rotschimmelreis zu dem Schluss, dass die Behauptung nicht haltbar ist, wonach Rotschimmelreis auf „natürliche Weise“ den Cholesterinspiegel senkt oder aufrechterhält, ohne vergleichbare Nebenwirkungen wie die synthetischen Statine zu haben. Bezüglich der Verwendung von Rotschimmelreisprodukten zur Senkung des Cholesterinspiegels weist die Autorin auf eine Reihe von Risiken hin, darunter die fehlende Standardisierung der Monakolingehalte, die Gefahr von unerwünschten Wirkungen des Monakolin K sowie die mangelnde ärztliche Kontrolle (Stephan, 2016).

Auch Steffen, 2017, charakterisiert in seiner Überblicksarbeit über die Wirkungen und Nebenwirkungen von Produkten aus Rotschimmelreis deren Risiken und rät abschließend von einer Verwendung derartiger Produkte als Nahrungsergänzungsmittel ab (Steffen, 2017).

Heinz et al., 2016, betonen in ihrer klinischen Studie mit einem Rotschimmelreisprodukt mit 3 mg Monakolin K und weiteren Inhaltsstoffen wie 200 µg Folsäure gegenüber Placebo mit 142 Studienteilnehmern über zwölf Wochen, dass der Vergleich von publizierten Interventionsstudien mit Rotschimmelreisprodukten grundsätzliche Schwierigkeiten aufwerfen kann. Häufig bleibe die genaue Dosis an Monakolin K unklar. Bei Angabe einer Rotschimmelreismenge können sehr unterschiedliche Anteile an Monakolin K - wie auch unterschiedliche Anteile von anderen Monakolinen - vorliegen (Heinz et al., 2016). Auch Gold et al., 2018, beschreiben wesentliche Unterschiede in Bezug auf die Zusammensetzung sowie den Gehalt an Monakolin K und an weiteren Stoffen zwischen traditionell hergestelltem Rotschimmelreis und solchen Produkten, die als Supplement auf Basis von Rotschimmelreis hergestellt werden (Gold et al., 2018). Bei einem Supplement, welches pro Tagesdosis von 4 Kapseln einen Extrakt aus 2.500 mg Rotschimmelreis enthielt, zeigte die Analyse einen Wirkstoffgehalt, welcher einer Menge von pro Kapsel 2 mg Lovastatin entsprach. Die Analyse der Daten erfolgte, weil eine 53-jährige Patientin unter der Einnahme nach vier Monaten unerwünschte Wirkungen wie Myalgie, Schwäche, Aufstoßen von Mageninhalt, Appetitverlust und Oberbauchbeschwerden hatte. Diese wurden als typische Statin-bezogene Nebenwirkungen eingestuft. Die Autoren bemängeln, dass - solange derartige Präparate als Supplement oder Nahrungsergänzungsmittel angeboten werden - anders als bei Arzneimitteln keine adäquaten Anwen-

ungshinweise und Warnungen deklariert werden müssen und dass kein aktives Monitoring von unerwünschten Wirkungen erfolgen (Venhuis et al., 2016).

Raschi et al., 2018, empfehlen nach Durchsicht der Datenbanken der FDA zu gemeldeten unerwünschten Wirkungen, dass bei Anwendung von Rotschimmelreisprodukten eine ärztliche Kontrolle in Hinblick auf mögliche muskuläre und hepatische unerwünschte Wirkungen erfolgen sollte. Sie bemängeln den uneinheitlichen regulatorischen Status derartiger Zubereitungen (Raschi et al., 2018). Auch andere Autoren kritisieren die häufig unklare und nicht standardisierte Zusammensetzung von Rotschimmelreisprodukten sowie die mangelnde Information über bestehende Risiken und fordern die ärztliche Kontrolle bei Anwendung (Burke, 2015; De Backer, 2017; Nguyen et al., 2017; Farkouh und Baumgärtel, 2019).

Weitere aktuelle Fallberichte zu unerwünschten Wirkungen unter der Gabe von Rotschimmelreisprodukten liegen vor: Entwicklung von erektiler Dysfunktion bei einem 39-jährigen Mann nach drei Wochen der Einnahme von täglich 3,5 bis 4,4 g einer Rotschimmelreiszubereitung. Nach Absetzen stellte sich nach einer Woche Besserung und nach fünf Wochen komplette Wiederherstellung ein (Liu und Chen, 2018). Ein Fall einer akuten Verschlimmerung einer bestehenden Myasthenia gravis nach einer Woche der täglichen Einnahme eines Rotschimmelreisproduktes mit 450 mg Rotschimmelreis bei einem 69-jährigen Patienten (Dobremez et al., 2018).

Loubser et al., 2019, berichten aus den USA von einer 64-jährigen Patientin, die nach sechs Wochen Einnahme eines Supplements mit Rotschimmelreis eine akute Hepatitis erlitt. Differentialdiagnostik und Leberbiopsie führten zur Diagnose eines ursächlichen Zusammenhangs aufgrund der Einnahme des Supplements („Drug Induced Liver Injury“, DILI) mit einer Dosis in Höhe von wie angegeben täglich 1.200 mg Rotschimmelreis. Die Autoren merken an, dass Rotschimmelreisprodukte stark unterschiedliche Mengen an Monakolin K enthalten können und empfehlen verstärkte Aufklärung über das Risiko einer Leberschädigung und ärztliche Kontrollen vor der Einnahme. Weiter konstatieren sie, dass derartige Supplemente nicht notwendigerweise sicherer sind als verschreibungspflichtige Arzneimittel (Loubser et al., 2019).

### 3.6 Aktuelle Literatur zur Häufigkeit unerwünschter Wirkungen von Statinen

Zu den häufigsten unerwünschten Wirkungen von Statinen einschließlich Lovastatin zählen Schädigungen der Skelettmuskulatur, die von leichten Störungen wie Muskelkrämpfen und Myalgien (Häufigkeit zwischen 1 und 10 %) bis zu Myopathien mit Erhöhung der Kreatinkinase (CK) im Serum (Häufigkeit zwischen 0,1 und 1 %) reichen. Derartige Beschwerden können mit erheblichen Einschränkungen der Lebensqualität einhergehen und Komplikationen bis hin zur Rhabdomyolyse (Rate etwa 1:100 000 bis etwa 1:10 000) nach sich ziehen. Die Rhabdomyolyse ist von sehr hoher CK-Aktivität und Myoglobinurie begleitet und kann zu akutem Nierenversagen führen (Stroes et al., 2015; Laufs et al., 2015; Gemeinsame Expertenkommission BVL/BfArM, 2016; Collins et al., 2016; Meyer, 2019; Cholesterol Treatment Trialists' Collaboration, 2019; Newman et al., 2019). Nach Einschätzung der American Heart Association ist unter einer Statin-Therapie mit der Erhöhung der Transaminasen im Serum bei 1 % der Patienten zu rechnen. Schwerwiegende Fälle einer Lebertoxizität sind bei 0,001 % der Patienten zu erwarten, wobei die Autoren vermerken, dass es individuell nicht zuverlässig möglich ist, eine Vorhersage zum etwaigen Eintritt schwerwiegender Leberstörungen zu treffen (Newman et al., 2019).

Dabei ist nach Laufs et al., 2015, eine auffällige Diskrepanz zwischen der Inzidenz von Statin-assoziierten Muskelsymptomen in der klinischen Praxis und in Registern im Vergleich zur Inzidenz in randomisierten Studien zu vermerken. Während in der klinischen Praxis und in Beobachtungsstudien 10-30 % der Patienten von Statin-assoziierten Muskelsymptomen berichten, ist die Häufigkeit von Muskelbeschwerden in randomisierten Studien mit Kontrollgruppen geringer und unterscheidet sich teilweise kaum zwischen der Statin- und der Placebogruppe. Als Ursachen hierfür geben sie an, dass in einigen Studien Patienten mit Muskelbeschwerden oder Statin-Unverträglichkeiten ausgeschlossen wurden. Auch wurden in Studien leichte Muskelbeschwerden teilweise nicht systematisch erfasst oder die Bewertung zur Sicherheit und Verträglichkeit war unzureichend (siehe hierzu auch Gerards et al., 2015).

Andererseits kann in Beobachtungsstudien ohne Kontrollgruppe das tatsächliche Auftreten von Statin-assoziierten Muskelsymptomen überschätzt werden. Die klinische Abklärung der Beschwerden beruht auf einer sorgfältigen Anamnese, der typischen Präsentationsform, der zeitlichen Assoziation der Beschwerden mit der Statin-Einnahme und einer eventuellen Reexposition nach Einnahmepause unter kritischer Kontrolle (Laufs et al., 2015). Auch Newman et al., 2019, thematisieren die Diskrepanz zwischen kontrollierten Studien und Beobachtungsstudien ohne Kontrollgruppe, in welchen die Statin-assoziierten Muskelsymptome vergleichsweise häufiger angegeben werden. Die Autoren erklären diese Beobachtung u. a. damit, dass Patienten verbreitete Muskelbeschwerden unkritisch der Statin-Medikation zuordnen und im Sinne eines „Nocebo-Effekts“ bereits in der Erwartung vorbelastet sein könnten (Newman et al., 2019).

### **3.7 Bewertungen/Einstufungen durch Gremien, Behörden bzw. aus anderen Ländern**

Von der DFG Senatskommission zur gesundheitlichen Bewertung von Lebensmitteln erfolgte im Jahre 2012 eine kritische Stellungnahme zu Rotschimmelreisprodukten als Nahrungsergänzungsmittel (SKLM, 2012, Toxikologische Bewertung von Rotschimmelreis: Aktualisierung, Endfassung vom 18. Dezember 2012). Die Senatskommission bewertete „Rotschimmelreis als derzeit nicht sicheres Lebensmittel/Nahrungsergänzungsmittel“.

Weitere kritische Stellungnahmen zu Rotschimmelreisprodukten als Nahrungsergänzungsmittel liegen aus Frankreich (ANSES Opinion Request No 2012-SA-0228, Opinion of the French Agency for Food, Environmental and Occupational Health & Safety on the risks associated with the presence of 'red yeast rice' in food supplements, 14. Februar 2014) und aus Belgien vor (Belgian Superior Health Council, Avis du Conseil Supérieur de la Santé No 9312: Compléments alimentaires à base de 'levure de riz rouge', 3. Februar 2016).

In Frankreich wurde über die Risiken von Rotschimmelreisprodukten als Nahrungsergänzungsmittel im Jahre 2017 informiert und auf die Notwendigkeit einer ärztlichen Kontrolle bei Einnahme derartiger Produkte hingewiesen (ANSES - French Agency for Food, Environmental and Occupational Health & Safety. Red yeast rice-based food supplements - Before taking these supplements, advice of a healthcare professional should be sought. Updated on 01/12/2017).

Die Gemeinsame Expertenkommission BVL/BfArM empfiehlt in ihrer Stellungnahme aus dem Jahr 2016, dass bei Rotschimmelreisprodukten als Nahrungsergänzungsmittel die Aufmachung und Auslobung entweder zur Einstufung als Arzneimittel oder als Lebensmittel führen kann. Danach haben Produkte mit einer Dosis ab 5 mg Monakolin K pro Tag eine erhebliche pharmakologische/metabolische Wirkung und können unabhängig von ihrer Aufmachung als Arzneimittel eingestuft werden. Produkte unterhalb einer Dosierung von 5 mg pro

Tag sind aufgrund möglicher Risiken hinsichtlich ihrer Verkehrsfähigkeit als Lebensmittel zu prüfen und gegebenenfalls als nicht sicheres Lebensmittel zu beurteilen (Art. 14 Verordnung (EG) Nr. 178/2002). In anderen Lebensmitteln, z. B. diätetischen Lebensmitteln, ist eine Verwendung der Zutat Rotschimmelreis oder Monakolin K nicht zulässig, da es sich um eine neuartige Lebensmittelzutat handelt und eine entsprechende Zulassung gemäß Verordnung (EG) Nr. 258/97 nicht vorliegt (Stellungnahme der Gemeinsamen Expertenkommission BVL/BfArM: Einstufung von Rotschimmelreisprodukten, 02/2016). Das BfArM hatte sich bereits im Jahre 2002 zu Rotschimmelreisprodukten mit Monakolin K als Nahrungsergänzungsmittel kritisch geäußert (BfArM, 2002) und bestätigte die Einschätzung der gemeinsamen Expertenkommission in einer eigenen Pressemitteilung (BfArM warnt erneut vor Red Rice-Nahrungsergänzungsmitteln: Produkte ab einer Tagesdosis von 5 mg Monakolin K sind als Arzneimittel einzustufen. Pressemitteilung Nummer 3/16, Ausgabejahr 2016, Datum 24. Februar 2016).

Das Schweizerische Heilmittelinstitut Swissmedic hat im Jahre 2014 eine Stellungnahme veröffentlicht, wonach Rotschimmelreisprodukte in der Schweiz weder als Arzneimittel noch als Lebensmittel verkehrsfähig sind („Vermarktung von Präparaten mit *Monascus purpureus* (Rotschimmelreis, rote Reishefe) ist in der Schweiz nicht zulässig“, Swissmedic journal 2/2014, S. 80-85, Amtliches Publikationsorgan der Swissmedic, Schweizerisches Heilmittelinstitut, Bern).

Die US-amerikanische Gesundheitsbehörde FDA hat Rotschimmelreisprodukte, die mehr als Spuren von Monakolin K enthalten, als nicht zugelassene neue Arzneimittel eingestuft und derartigen Produkten die Verkehrsfähigkeit als „dietary supplement“ abgesprochen (National Center for Complementary and Integrative Health (US Department of Health & Human Services National Institutes of Health). Red Yeast Rice. D475—Created June 2012—Updated July 2013).

Die Österreichische Agentur für Gesundheit und Ernährungssicherheit (AGES) empfiehlt, „bis zu einer Entscheidung auf Ebene der Europäischen Union, Monakolin-haltige Nahrungsergänzungsmittel nur in Absprache mit dem Arzt/Apotheker zu verzehren“ (Rotschimmelreis-Produkte - Was ist Red Yeast Rice bzw. Rotschimmelreis? Zuletzt geändert: 08 April.2019, <https://www.ages.at/themen/lebensmittelsicherheit/nahrungsergaenzungsmittel/rotschimmleis-produkte/>).

### 3.8 Citrinin

Unter bestimmten Bedingungen kann sich bei der Fermentierung von Reis mit Schimmelpilzstämmen der Gattung *Monascus* der toxische Metabolit Citrinin bilden. Citrinin besitzt ein nephrotoxisches, mutagenes sowie embryotoxisches und fetotoxisches Potential (Flajs/Peraica, 2009; Patel, 2016; Cicero et al., 2017; Santini et al., 2018).

Der Höchstgehalt von Citrinin in Nahrungsergänzungsmitteln auf Basis von Reis, der durch den Schimmelpilz *Monascus purpureus* fermentiert wurde, wurde auf 2.000 µg/kg festgelegt. Inzwischen liegt ein Verordnungsentwurf der EU-Kommission zur Änderung der Verordnung (EG) Nr. 1881/2006 vor, welcher im Ständigen Ausschuss am 29.03.2019 abgestimmt wurde. Danach wird der zurzeit gültige Höchstgehalt für Citrinin in Nahrungsergänzungsmitteln mit rot fermentiertem Reis von 2.000 µg/kg auf 100 µg/kg abgesenkt. Dieser abgesenkte Höchstgehalt soll vom 1. April. 2020 an gelten.

**Weitere Informationen auf der BfR-Website zum Thema Nahrungsergänzungsmittel**

A-Z-Index zu Nahrungsergänzungsmitteln:

[https://www.bfr.bund.de/de/a-z\\_index/nahrungsergaenzungsmittel-4538.html](https://www.bfr.bund.de/de/a-z_index/nahrungsergaenzungsmittel-4538.html)

„Stellungnahmen-App“ des BfR

**4 Referenzen**

- Andres S, Pevny S, Ziegenhagen R, Bakhiya N, Schäfer B, Hirsch-Ernst KI, Lampen A (2018). Safety aspects of the use of Quercetin as a dietary supplement. *Mol Nutr Food Res*, 62 (1).
- ANSES (2014). ANSES Opinion of the French Agency for Food, Environmental and Occupational Health & Safety on the risks associated with the presence of “red yeast rice” in food supplements. Request No 2012-SA-0228, 14 February 2014.  
<https://www.anses.fr/en/system/files/NUT2012sa0228EN.pdf>
- ANSES (2017). ANSES - French Agency for Food, Environmental and Occupational Health & Safety. Red yeast rice-based food supplements - Before taking these supplements, advice of a healthcare professional should be sought. Updated on 01/12/2017.  
<https://www.anses.fr/en/content/red-yeast-rice-based-food-supplements>
- Banach M, Patti AM, Giglio RV, Cicero AFG, Atanasov AG, Bajraktari G, Bruckert E, Descamps O, Djuric DM, Ezhov M, Fras Z, von Haehling S, Katsiki N, Langlois M, Latkovskis G, Mancini GBJ, Mikhailidis DP, Mitchenko O, Moriarty PM, Muntner P, Nikolic D, Panagiotakos DB, Paragh G, Paulweber B, Pella D, Pitsavos C, Reiner Ž, Rosano GMC, Rosenson RS, Rysz J, Sahebkar A, Serban MC, Vinereanu D, Vrablík M, Watts GF, Wong ND, Rizzo M; International Lipid Expert Panel (ILEP) (2018). The role of nutraceuticals in statin intolerant patients. *J Am Coll Cardiol*, 72 (1): 96-118.
- BfArM (2002). BfArM warnt vor Red Rice-Produkten. Pressemitteilung Nummer 17/02, Ausgabejahr 2002, Datum 04.12.2002.
- Burke FM (2015). Red yeast rice for the treatment of dyslipidemia. *Curr Atheroscler Rep*, 17 (4): 495.
- Cicero AFG, Colletti A, Bajraktari G, Descamps O, Djuric DM, Ezhov M, Fras Z, Katsiki N, Langlois M, Latkovskis G, Panagiotakos DB, Paragh G, Mikhailidis DP, Mitchenko O, Paulweber B, Pella D, Pitsavos C, Reiner Ž, Ray KK, Rizzo M, Sahebkar A, Serban MC, Sperling LS, Toth PP, Vinereanu D, Vrablík M, Wong ND, Banach M (2017). Lipid-lowering nutraceuticals in clinical practice: position paper from an International Lipid Expert Panel. *Nutr Rev*, 75 (9): 731-767.

- Cohen PA, Avula B, Khan IA (2017). Variability in strength of red yeast rice supplements purchased from mainstream retailers. *Eur J Prev Cardiol*, 24 (13): 1431-1434.
- Collins R, Reith C, Emberson J, Armitage J, Baigent C, Blackwell L, Blumenthal R, Danesh J, Smith GD, DeMets D, Evans S, Law M, MacMahon S, Martin S, Neal B, Poulter N, Preiss D, Ridker P, Roberts I, Rodgers A, Sandercock P, Schulz K, Sever P, Simes J, Smeeth L, Wald N, Yusuf S, Peto R (2016). Interpretation of the evidence for the efficacy and safety of statin therapy. *Lancet*, 388 (10059): 2532-2561.
- Cholesterol Treatment Trialists' Collaboration (2019). Efficacy and safety of statin therapy in older people: a meta-analysis of individual participant data from 28 randomised controlled trials. *Lancet*, 393 (10170): 407-415.
- De Backer GG (2017). Food supplements with red yeast rice: More regulations are needed. *Eur J Prev Cardiol*, 24 (13): 1429-1430.
- Dobremez V, Serra A, Grosset-Janin D, Dopter A, Pineau-Blondel E, Ruel JH (2018). Myasthenia gravis exacerbation after red yeast rice use. *Rev Neurol (Paris)*, 174 (7-8): 577-578.
- Dujovne CA (2017). Red Yeast Rice Preparations: Are They Suitable Substitutions for Statins? *Am J Med*, 130 (10): 1148-1150.
- EFSA (2011). EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies (NDA); Scientific Opinion on the substantiation of health claims related to monacolin K from red yeast rice and maintenance of normal blood LDL-cholesterol concentrations (ID 1648, 1700) pursuant to Article 13(1) of Regulation (EC) No 1924/2006. *EFSA Journal* 2011; 9 (7): 2304 [16 pp.].
- EFSA ANS Panel (EFSA Panel Food Additives and Nutrient Sources added to Food), Younes M, Aggett P, Aguilar F, Crebelli R, Dusemund B, Filipic M, Frutos MJ, Galtier P, Gott D, Gundert-Remy U, Kuhnle GG, Lambré C, Leblanc J-C, Lillegaard IT, Moldeus P, Mortensen A, Oskarsson A, Stankovic I, Waalkens-Berendsen I, Woutersen RA, Andrade RJ, Fortes C, Mosesso P, Restani P, Pizzo F, Smeraldi C and Wright M (2018). Scientific opinion on the safety of monacolins in red yeast rice. *EFSA Journal* 2018;16 (8): 5368, 46 pp. <https://doi.org/10.2903/j.efsa.2018.5368>
- Farkouh A and Baumgärtel C (2019). Mini-review: medication safety of red yeast rice products. *Int J Gen Med*, 12: 167–171.
- Flajs D, Peraica M (2009). Toxicological properties of citrinin. *Arh Hig Rada Toksikol*, 60 (4): 457-464.
- Fogacci F, Banach M, Mikhailidis DP, Bruckert E, Toth PP, Watts GF, Reiner Ž, Mancini J, Rizzo M, Mitchenko O, Pella D, Fras Z, Sahebkar A, Vrablik M, Cicero AFG; Lipid and Blood Pressure Meta-analysis Collaboration (LBPMC) Group; International Lipid Expert Panel (ILEP) (2019). Safety of red yeast rice supplementation: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Pharmacol Res*, 143:1-16.
- Gerards MC, Terlouw RJ, Yu H, Koks CH, Gerdes VE (2015). Traditional Chinese lipid-lowering agent red yeast rice results in significant LDL reduction but safety is uncertain - a systematic review and meta-analysis. *Atherosclerosis*, 240 (2): 415-23.

- Gold KR, Gold R, Avula B, Khan IA (2018). The Red Yeast Rice story: How to manufacture a tall tale from nature. *Eur J Prev Cardiol*, 25 (1): 73-75.
- Heinz T, Schuchardt JP, Möller K, Hadji P, Hahn A (2016). Low daily dose of 3 mg monacolin K from RYR reduces the concentration of LDL-C in a randomized, placebo-controlled intervention. *Nutr Res*, 36 (10): 1162-1170.
- Laufs U, Scharnagl H, Halle M, Windler E, Endres M, März W (2015). Treatment options for statin-associated muscle symptoms. *Dtsch Arztebl Int*, 112: 748–55 (Behandlungsoptionen bei Statin-assoziierten Muskelbeschwerden. *Dtsch Arztebl*, 112 (44): 748-55).
- Li Y, Jiang L, Jia Z, Xin W, Yang S, Yang Q, Wang L (2014). A meta-analysis of red yeast rice: an effective and relatively safe alternative approach for dyslipidemia. *PLoS One*, 9 (6): e98611.
- Liu Z, Chen P (2018). A case of erectile dysfunction induced by red yeast rice in lipid-lowering therapy. *Phytother Res*, 32 (5): 953-954.
- Loubser L, Weider KI, Drake SM (2019). Acute liver injury induced by red yeast rice supplement. *BMJ Case Rep*, 12 (3) pii: e227961.
- Mazzanti G, Moro PA, Raschi E, Da Cas R, Menniti-Ippolito F (2017). Adverse reactions to dietary supplements containing red yeast rice: assessment of cases from the Italian surveillance system. *Br J Clin Pharmacol*, 83 (4): 894-908.
- Meyer R (2019). Cholesterinsenker: Statine in stetem Diskurs. *Dtsch Arztebl*, 116 (3): A-80 / B-68 / C-68.
- Newman CB, Preiss D, Tobert JA, Jacobson TA, Page RL 2nd, Goldstein LB, Chin C, Tanock LR, Miller M, Raghuvver G, Duell PB, Brinton EA, Pollak A, Braun LT, Welty FK; American Heart Association Clinical Lipidology, Lipoprotein, Metabolism and Thrombosis Committee, a Joint Committee of the Council on Atherosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology and Council on Lifestyle and Cardiometabolic Health; Council on Cardiovascular Disease in the Young; Council on Clinical Cardiology; and Stroke Council (2019). Statin safety and associated adverse events: A scientific statement from the American Heart Association. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 39 (2): e38-e81.
- Nguyen T, Karl M, Santini A (2017). Red Yeast Rice. *Foods*. 6 (3). pii: E19.
- NIH (2013). National Center for Complementary and Integrative Health (US Department of Health & Human Services National Institutes of Health). Red Yeast Rice. D475—Created June 2012—Updated July 2013.
- Ong YC, Aziz Z (2016). Systematic review of red yeast rice compared with simvastatin in dyslipidaemia. *J Clin Pharm Ther*, 41 (2): 170-9.
- Patel S (2016). Functional food red yeast rice (RYR) for metabolic syndrome amelioration: A review on pros and cons. *World J Microbiol Biotechnol*, 32 (5): 87.
- Patti AM, Toth PP, Giglio RV, Banach M, Noto M, Nikolic D, Montalto G, Rizzo M (2017).

- Nutraceuticals as an important part of combination therapy in dyslipidaemia. *Curr Pharm Des*, 23 (17): 2496-2503.
- Peng D, Fong A, Pelt AV (2017). The effects of red yeast rice supplementation on cholesterol levels in adults. *Am J Nurs*, 117 (8): 46-54.
- Philibert C, Bres V, Jean-Pastor M-J, Guy C, Lebrun-Vignes B, Robin P, Pinzani V and Hillaire-Buys D (2016). Atteintes musculaires et levure de riz rouge: analyse des données de la base nationale de pharmacovigilance et revue de la littérature – Red yeast-rice induced muscular injuries: Analysis of French pharmacovigilance database and literature review. *Thérapie*, pii: S0040-5957 (16) 30054-3.  
<https://doi.org/10.2515/therapie/2015053>
- Poli A, Barbagallo CM, Cicero AFG, Corsini A, Manzato E, Trimarco B, Bernini F, Visioli F, Bianchi A, Canzone G, Crescini C, de Kreutzenberg S, Ferrara N, Gambacciani M, Ghiselli A, Lubrano C, Marelli G, Marrocco W, Montemurro V, Parretti D, Pedretti R, Perticone F, Stella R, Marangoni F (2018). Nutraceuticals and functional foods for the control of plasma cholesterol levels. An intersociety position paper. *Pharmacol Res*, 134: 51-60.
- Poli A, Visioli F (2019). Pharmacology of nutraceuticals with lipid lowering properties. *High Blood Press Cardiovasc Prev*, 26 (2): 113-118.
- Raschi E, Girardi A, Poluzzi E, Forcesi E, Menniti-Ippolito F, Mazzanti G, De Ponti F (2018). Adverse events to food supplements containing red yeast rice: Comparative Analysis of FAERS and CAERS Reporting Systems. *Drug Saf*, 41 (8): 745-752.
- Santini A, Cammarata SM, Capone G, Ianaro A, Tenore GC, Pani L, Novellino E (2018). Nutraceuticals: opening the debate for a regulatory framework. *Br J Clin Pharmacol*, 84 (4): 659-672.
- Smollich M (2018). Keine harmlose Alternative – Hohes Risikopotenzial des „natürlichen“ Cholesterol-Senkens Rotschimmelreis. *DAZ*, Nr. 45, Seite 38.
- Stephan K (2016). Red Rice – Wirkungen und Nebenwirkungen von Produkten aus Rotschimmelreis. In: *Bulletin zur Arzneimittelsicherheit - Informationen aus BfArM und PEI*, Ausgabe 2, Juni 2016.  
[https://www.bfarm.de/SharedDocs/Downloads/DE/Arzneimittel/Pharmakovigilanz/Bulletin/2016/2-2016.pdf?\\_\\_blob=publicationFile&v=5](https://www.bfarm.de/SharedDocs/Downloads/DE/Arzneimittel/Pharmakovigilanz/Bulletin/2016/2-2016.pdf?__blob=publicationFile&v=5)
- Steffen C (2017). Rotschimmelreis: Ein bedenkliches Nahrungsergänzungsmittel? *Bundesgesundheitsblatt*, 60: 292–296.
- Stroes ES, Thompson PD, Corsini A, Vladutiu GD, Raal FJ, Ray KK, Roden M, Stein E, Tokgozoglu L, Nordestgaard BG, Bruckert E, De Backer G, Krauss RM, Laufs U, Santos RD, Hegele RA, Hovingh GK, Leiter LA, Mach F, März W, Newman CB, Wiklund O, Jacobson TA, Catapano AL, Chapman MJ, Ginsberg HN; European Atherosclerosis Society Consensus Panel (2015). Statin-associated muscle symptoms: impact on statin therapy—European Atherosclerosis Society Consensus Panel Statement on Assessment, Aetiology and Management. *Eur Heart J*, 36 (17): 1012-22.
- Venhuis BJ, van Hunsel F, van de Koppel S, Keizers PH, Jeurissen SM, De Kaste D (2016).

Pharmacologically effective red yeast rice preparations marketed as dietary supplements illustrated by a case report. *Drug Test Anal*, 8 (3-4): 315-8.

Xiong X, Wang P, Li X, Zhang Y, Li S (2017). The effects of red yeast rice dietary supplement on blood pressure, lipid profile, and C-reactive protein in hypertension: A systematic review. *Crit Rev Food Sci Nutr*, 57 (9): 1831-1851.

Xue Y, Tao L, Wu S, Wang G, Qian L, Li J, Liao L, Tang J, Ji K (2017). Red yeast rice induces less muscle fatigue symptom than simvastatin in dyslipidemic patients: a single center randomized pilot trial. *BMC Cardiovasc Disord*, 17 (1): 127.

**Folgende Publikationen sind Bestandteil der vorgelegten Meta-Analyse Fogacci, Banach, Mikhailidis et al., 2019 [Nummer entspricht der Publikation in der vorgelegten Meta-Analyse]:**

- [50] Affuso F, Mercurio V, Ruvolo A, Pirozzi C, Micillo F, Carlomagno G, Grieco F, Fazio S (2012). A nutraceutical combination improves insulin sensitivity in patients with metabolic syndrome. *World J Gastroenterol*. 4: 77-83.
- [10] Affuso F, Ruvolo A, Micillo F, Saccà L, Fazio S (2010). Effects of a nutraceutical combination (berberine, red yeast rice and policosanols) on lipid levels and endothelial function randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 20: 656-661.
- [46] Barrat E, Zair Y, Ogier N, Housez B, Vergara C, Maudet C, Lescuyer JF, Bard JM, Carpentier YA, Cazaubiel M, Peltier SL (2013). A combined natural supplement lowers LDL cholesterol in subjects with moderate untreated hypercholesterolemia: a randomized placebo-controlled trial. *Int J Food Sci Nutr*. 64: 882-889.
- [45] Barrat E, Zair Y, Sirvent P, Chauveau P, Maudet C, Housez B, Derbord E, Lescuyer JF, Bard JM, Cazaubiel M, Peltier SL (2013). Effect on LDL-cholesterol of a large dose of a dietary supplement with plant extracts in subjects with untreated moderate hypercholesterolaemia: a randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Eur J Nutr*. 52: 1843-1852.
- [58] Becker DJ, Gordon RY, Halbert SC, French B, Morris PB, Rader DJ (2009). Red yeast rice for dyslipidemia in statin-intolerant patients: a randomized trial. *Ann Intern Med*. 150: 830-839.
- [56] Bogsrud MP, Ose L, Langslet G, Ottestad I, Strom EC, Hagve TA, Retterstol K (2010). HypoCol (red yeast rice) lowers plasma cholesterol - a randomized placebo controlled study. *Scand Cardiovasc J*. 44: 197-200.
- [34] Cicero AF, Colletti A, Rosticci M, Grandi E, Borghi C (2016). Efficacy and tolerability of a combined lipid-lowering nutraceutical on cholesterolemia, hs-CRP level and endothelial function in moderately hypercholesterolemic subjects. *J Biol Regul Homeost Agents*. 30: 593-598.
- [26] Cicero AFG, Colletti A, Fogacci F, Bove M, Rosticci M, Borghi C (2017). Effects of a combined nutraceutical on lipid pattern, glucose metabolism and in-

- flammatory parameters in moderately hypercholesterolemic subjects: A double-blind, cross-over, randomized clinical trial. *High Blood Press Cardiovasc Prev.* 24: 13-18.
- [51] Cicero AFG, De Sando V, Benedetto D, Cevenini M, Grandi E, Borghi C (2012). Long-term efficacy and tolerability of a multicomponent lipid-lowering nutraceutical in overweight and normoweight patients. *Nutrafoods.* 11: 55-61.
- [47] Cicero AFG, Derosa G, Parini A, Maffioli P, D'Addato S, Reggi A, Giovannini M, Borghi C (2013). Red yeast rice improves lipid pattern, high-sensitivity C-reactive protein, and vascular remodeling parameters in moderately hypercholesterolemic Italian subjects. *Nutr Res.* 33: 622-628.
- [35] Cicero AFG, Fogacci F, Bove M, Giovannini M, D'Addato S (2016). Effetto di un nutraceutico combinato a medio termine su controllo pressorio, ottimizzazione della colesterolemia LDL e rischio cardiovascolare stimato: follow-up di uno studio pilota. *Funct Foods.* 3: 39-42.
- [8] Cicero AFG, Fogacci F, Bove M, Veronesi M (2017). Short-term effects of a combined nutraceutical on lipid level, fatty liver biomarkers, hemodynamic parameters, and estimated cardiovascular disease risk: A double-blind, placebo-controlled randomized clinical trial. *Adv Ther.* 34: 1966-1975.
- [25] Cicero AFG, Fogacci F, Rosticci M, Parini A, Giovannini M, Veronesi M, D'Addato S, Borghi C (2017). Effect of a short-term dietary supplementation with phytosterols, red yeast rice or both on lipid pattern in moderately hypercholesterolemic subjects: a three-arm, double-blind, randomized clinical trial. *Nutr Metab.* 14: 61.
- [33] Cicero AFG, Morbini M, Parini A, Urso R, Rosticci M, Grandi E, Borghi C (2016). Effect of red yeast rice combined with antioxidants on lipid pattern, hs-CRP level, and endothelial function in moderately hypercholesterolemic subjects. *Ther Clin Risk Manag.* 12: 281-286.
- [63] Cicero AFG, Rovati LC, Setnikar I (2007). Eulipidemic Effect of Berberine Administered Alone or in Combination with Other Natural Cholesterol-lowering Agents. A single-blind clinical investigation. *Arzneimittelforschung (Drug Research).* 57 (1): 26-30.
- [11] Cicero AFG, Morbini M, Rosticci M, D'Addato S, Grandi E, Borghi C (2016). Middle-Term Dietary Supplementation with Red Yeast Rice Plus Coenzyme Q10 Improves Lipid Pattern, Endothelial Reactivity and Arterial Stiffness in Moderately Hypercholesterolemic Subjects. *Ann Nutr Metab.* 68 (3): 213-9.
- [27] D'Addato S, Scandiani L, Mombelli G, Focanti F, Pelacchi F, Salvatori E, Di Loreto G, Comandini A, Maffioli P, Derosa G (2017). Effect of a food supplement containing berberine, monacolin K, hydroxytyrosol and coenzyme Q10 on lipid levels: a randomized, double-blind, placebo controlled study. *Drug Des Dev Ther.* 11: 1585-1592.
- [40] Derosa G, Bonaventura A, Bianchi L, Romano D, D'Angelo A, Fogari E, Maffioli P (2014). A randomized, placebo-controlled study on the effects of a

- nutraceutical combination of red yeast rice, silybum marianum and octasonol on lipid profile, endothelial and inflammatory parameters. *J Biol Regul Homeost Agents*. 28: 317-324.
- [24] Derosa G, Catena G, Raddino R, Gaudio G, Maggi A, D'Angelo , Maffioli P (2018). Effects on oral fat load of a nutraceutical combination of fermented red rice, sterol esters and stanols, curcumin, and olive polyphenols: A randomized, placebo controlled trial. *Phytomedicine*. 42: 75-82.
- [28] Derosa G, D'Angelo A, Romano D, Maffioli P (2017). Effects of a combination of *Berberis aristata*, *Silybum marianum* and monacolin on lipid profile in subjects at low cardiovascular risk; a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Int J Mol Sci*. 18: 343.
- [38] Gentile M, Calcaterra I, Strazzullo A, Pagano C, Pacioni D, Speranza E, Rubba P, Marotta G (2015). Effects of Armolipid Plus on small dense LDL particles in a sample of patients affected by familial combined hyperlipidemia. *Clin Lipidol*. 10: 475-480.
- [61] Gheith O, Sheashaa H, Abdelsalam M, Shoeir Z, Sobh M (2008). Efficacy and safety of *Monascus purpureus* Went rice in subjects with secondary hyperlipidemia. *Clin Exp Nephrol*. 12: 189-194.
- [41] Gonnelli S, Caffarelli C, Stolakis K, Cuda C, Giordano N, Nuti R (2015). Efficacy and tolerability of a nutraceutical combination (red yeast rice, policosanols, and berberine) in patients with low-moderate risk hypercholesterolemia: A double-blind, placebo-controlled study. *Curr Ther Res*. 77: 1-6.
- [54] Guardamagna O, Abello F, Baracco V, Stasiowska B, Martino F (2011). The treatment of hypercholesterolemic children: efficacy and safety of a combination of red yeast rice extract and policosanols. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 21: 424-429.
- [57] Halbert SC, French B, Gordon RY, Farrar JT, Schmitz K, Morris PB, Thompson PD, Rader DJ, Becker DJ (2010). Tolerability of red yeast rice (2,400 mg twice daily) versus pravastatin (20 mg twice daily) in patients with previous statin intolerance. *Am J Cardiol*. 105: 198-204.
- [71] Heber D, Yip I, Ashley JM, Elashoff DA, Elashoff RM, Go VLW (1999). Cholesterol-lowering effects of a proprietary Chinese red-yeast-rice dietary supplement. *Am J Clin Nutr*. 69: 231-236.
- [36] Heinz T, Schuchardt JP, Möller K, Hadji P, Hahn A (2016). Low daily dose of 3 mg monacolin K from RYR reduces the concentration of LDL-C in a randomized, placebo-controlled intervention. *Nutr Res*. 36: 1162-1170.
- [67] Hu CL, Li YB, Tang YH, Chen JB, Liu J, Tang QZ, Zhang QH, Huang CX (2006). Effects of withdrawal of Xuezhikang, an extract of cholestin, on lipid profile and C-reactive protein: a short-term time course study in patients with coronary artery disease. *Cardiovasc Drugs Ther*. 20: 185-191.

- [64] Huang CF, Li TC, Lin CC, Liu CS, Shih HC, Lai MM (2007). Efficacy of *Monascus purpureus* Went rice on lowering lipid ratios in hypercholesterolemic patients. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil.* 14: 438-440.
- [52] Karl M, Rubenstein M, Rudnick C, Brejda J (2012). A multicenter study of nutraceutical drinks for cholesterol (evaluating effectiveness and tolerability). *J Clin Lipidol.* 6: 150-158.
- [37] Kasliwal RR, Bansal M, Gupta R, Shah S, Dani S, Oomman A, Pai V, Prasad GM, Singhvi S, Patel J, Sivam S, Trehan N (2016). ESSENS dyslipidemia: A placebo-controlled, randomized study of a nutritional supplement containing red yeast rice in subjects with newly diagnosed dyslipidemia. *Nutrition.* 32: 767-776.
- [69] Keithley JK, Swanson B, Sha BE, Zeller JM, Kessler HA, Smith KY (2002). A pilot study of the safety and efficacy of cholestin in treating HIV-related dyslipidemia. *Nutrition.* 18: 201-204.
- [53] Lee IT, Lee WJ, Tsai CM, Su IJ, Yen HT, Sheu WHH (2012). Combined extractives of red yeast rice, bitter melon, chlorella, soy protein, and licorice improve total cholesterol, low-density lipoprotein cholesterol, and triglyceride in subjects with metabolic syndrome. *Nutr Res.* 32: 85-92.
- [65] Li JJ, Wang Y, Nie SP, Li Q, Li YS, Huang Y, Hui RT (2007). Xuezhikang, an extract of cholestin, decreases plasma inflammatory markers and endothelin-1, improve exercise-induced ischemia and subjective feelings in patients with cardiac syndrome X. *Int J Cardiol.* 122: 82-84.
- [68] Liu L, Zhao SP, Cheng YC, Li YL (2003). Xuezhikang decreases serum lipoprotein(a) and C-reactive protein concentrations in patients with coronary heart disease. *Clin Chem.* 49: 1347-1352.
- [62] Lu Z, Kou W, Du B, Wu Y, Zhao S, Brusco OA, Morgan JM, Capuzzi DM (2008). Effect of Xuezhikang, an extract from red yeast Chinese rice, on coronary events in a Chinese population with previous myocardial infarction. *Am J Cardiol.* 101: 1689-1693.
- [55] Marazzi G, Cacciotti L, Pelliccia F, Iaia L, Volterrani M, Caminiti G, Sposato B, Massaro RGrieco F, Rosano G (2011). Long-term effects of nutraceuticals (berberine, red yeast rice, policosanol) in elderly hypercholesterolemic patients. *Adv Ther.* 28: 1105-1113.
- [29] Marazzi G, Campolongo G, Pelliccia F, Quattrino S, Vitale C, Cacciotti L, Massaro R, Volterrani M, Rosano G (2017). Comparison of low-dose statin versus low-dose statin + Armolipid Plus in high-intensity statin-intolerant patients with a previous coronary event and percutaneous coronary intervention (ADHERENCE Trial). *Am J Cardiol.* 120: 893-897.
- [42] Moriarty PM, Roth EM, Karns A, Ye P, Zhao SP, Liao Y, Capuzzi DM, Bays HE, Zhang F, Liu S, Reichman AJ, Brusco OA, Lu G, Lerman S, Duan Z, Guo S, Liu PL, Zhao J, Zhang Y, Li S (2014). Effects of Xuezhikang in patients with

- dyslipidemia: a multicenter, randomized, placebo-controlled study. *J Clin Lipidol.* 8: 568-575.
- [48] Ogier N, Amiot MJ, Georgé S, Maillot M, Mallmann C, Maraninchi M, Morange S, Lescuyer JF, Peltier SL, Cardinault N (2013). LDL-cholesterol-lowering effect of a dietary supplement with plant extracts in subjects with moderate hypercholesterolemia. *Eur J Nutr.* 52: 547-557.
- [43] Ruscica M, Gomaraschi M, Mombelli G, Macchi C, Bosisio R, Pazzucconi F, Pavanello C, Calabresi L, Arnoldi A, Sirtori CR, Magni P (2014). Nutraceutical approach to moderate cardiometabolic risk: results of a randomized, double-blind and crossover study with Armolipid Plus. *J Clin Lipidol.* 8: 61-68.
- [23] Ruscica M, Pavanello C, Gandini S, Macchi C, Botta M, Dall'Orto D, Del Puppo M, Bertolotti M, Bosisio R, Mombelli G, Sirtori CR, Calabresi L, Magni P (2019). Nutraceutical approach for the management of cardiovascular risk - a combination containing the probiotic *Bifidobacterium longum* BB536 and red yeast rice extract: results from a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Nutr J.* 18: 13.
- [66] Shang XB (2007). Clinical observation of Xuezhikang and atorvastatin for patients with coronary heart disease complicated with dyslipidemia on serum lipid and hemorheology. *Guangxi Med J.* 29: 1158-1159.
- [44] Solà R, Valls RM, Puzo J, Calabuig JR, Brea A, Pedret A, Morina D, Villar J, Millán J, Anguera A (2014). Effects of poly-bioactive compounds on lipid profile and body weight in a moderately hypercholesterolemic population with low cardiovascular disease risk: a multicenter randomized trial. *PLoS ONE.* 9: e101978.
- [30] Spigoni V, Aldigeri R, Antonini M, Micheli MM, Fantuzzi F, Fratter A, Pellizzato M, Derlindati E, Zavaroni I, Bonadonna RC, Dei Cas A (2017). Effects of a new nutraceutical formulation (berberine, red yeast rice and chitosan) on non-HDL cholesterol levels in individuals with dyslipidemia: Results from a randomized, double blind, placebo-controlled study. *Int J Mol Sci.* 18: 1498.
- [49] Verhoeven V, Lopez Hartmann M, Remmen R, Wens J, Apers S, Van Royen P (2013). Red yeast rice lowers cholesterol in physicians - a double blind, placebo controlled randomized trial. *BMC Complement Altern Med.* 13: 178.
- [39] Verhoeven V, Van der Auwera A, Van Gaal L, Remmen R, Apers S, Stalpaert M, Wens J, Hermans N (2015). Can red yeast rice and olive extract improve lipid profile and cardiovascular risk in metabolic syndrome?: A double blind, placebo controlled randomized trial. *BMC Complement Altern Med.* 15: 52.
- [31] Xue Y, Tao L, Wu S, Wang G, Qian L, Li J, Liao L, Tang J, Ji K (2017). Red yeast rice induces less muscle fatigue symptom than simvastatin in dyslipidemic patients: a single center randomized pilot trial. *BMC Cardiovasc Disord.* 17: 127.

- [59] Yang NC, Chou CW, Chen CY, Hwang KL, Yang YC (2009). Ambient PM1 air pollution and cardiovascular disease prevalence: Insights from the 33 Communities Chinese Health Study. *Asia Pac J Clin Nutr.* 18: 310-317.
- [60] Ye P, Wu CE, Sheng L, Li H (2009). Potential protective effect of long-term therapy with Xuezhikang on left ventricular diastolic function in patients with essential hypertension. *J Altern Complement Med.* 15: 719-725.
- [70] Yu H, Cui YL, Wang SY, Han B (2002). Effect of Xuezhikang for patients with coronary heart disease complicated with hyperlipidemia on fibrinolytic function. *Chin J Coal Ind Med.* 5: 61-62.
- [9] Zhao SP, Liu L, Chen YC, Shishebor MH, Liu MH, Peng DQ, Li YL (2004). Xuezhikang, an extract of cholestin, protects endothelial function through anti-inflammatory and lipid-lowering mechanisms in patients with coronary heart disease. *Circulation.* 110: 915-920.
- [32] Zheng J, Xiao T, Ye P, Miao D, Wu H (2017). Xuezhikang reduced arterial stiffness in patients with essential hypertension: a preliminary study. *Braz J Med Biol Res.* 50: e6363.

## Über das BfR

Das Bundesinstitut für Risikobewertung (BfR) ist eine wissenschaftlich unabhängige Einrichtung im Geschäftsbereich des Bundesministeriums für Ernährung und Landwirtschaft (BMEL). Es berät die Bundesregierung und die Bundesländer zu Fragen der Lebensmittel-, Chemikalien- und Produktsicherheit. Das BfR betreibt eigene Forschung zu Themen, die in engem Zusammenhang mit seinen Bewertungsaufgaben stehen.