

RIJKSINSTITUUT VOOR VOLKSGEZONDHEID EN MILIEU

Centrum voor Stoffen en Integrale Risicoschatting (SIR)

BEOORDELING VAN RODE RIJST (RED YEAST RICE)

Datum advies: 14-10-2009
Opsteller(s) advies: S.M.F. Jeurissen
Toetser(s) advies: M.E.J. Pronk, W.C. Mennes
Project: V/320106/09/AB
Kennismvraag: 9.1.20b. Kruiden: Waren of Geneesmiddelen?
Op verzoek van de opdrachtgever zal door het RIVM een risicobeoordeling worden opgesteld voor Rode Rijst.

Probleem: Er zijn Rode Rijst producten en preparaten op de markt die rijst bevatten die gefermenteerd is met de schimmel *Monascus purpureus* en verwante soorten. Deze schimmels kunnen onder andere monacoline K en de mycotoxine citrinine produceren. Monacoline K is chemisch gezien identiek aan de cholesterolverlager lovastatine. In de Verenigde Staten is naar verluidt citrinine in commerciële Rode Rijst preparaten aangetroffen. Daarnaast is een vergiftigingsgeval gepubliceerd met een Rode Rijst preparaat .

Doel: Het opstellen van een risicobeoordeling voor Rode Rijst. Hierbij wordt eerst gekeken naar de toepassing en de werking van Rode Rijst en monacoline K. Vervolgens wordt de toxiciteit van (stoffen in) Rode rijst geëvalueerd om indien mogelijk te komen tot een uitspraak over de doseringen waarbij het gebruik van (stoffen in) Rode Rijst veilig is. Deze grenswaarde wordt vervolgens vergeleken met de aanbevolen dosering en/of farmacologisch actieve dosis van Rode Rijst of monacoline K.

Inhoudsopgave

1. Inleiding en aanpak.....	3
2. Gebruik en werking van Rode Rijst en lovastatine	4
2.1 Rode Rijst.....	4
2.1.1 Inhoudstoffen van Rode Rijst	4
2.1.2 Gebruik en werking van Rode Rijst.....	5
2.1.3 Contra-indicaties, bijwerkingen en interacties van Rode Rijst	7
2.2 Lovastatine	8
2.2.1 Gebruik en werking van lovastatine	8
2.2.2 Contra-indicaties, bijwerkingen en interacties van lovastatine	8
3. Toxiciteitsprofiel van (stoffen uit) Rode rijst	10
3.1 Toxiciteitsgegevens van Rode Rijst.....	10
3.2 Toxiciteitsgegevens van stoffen uit Rode Rijst.....	13
3.2.1 Monacolines	13
3.2.2 Citrinine.....	15
3.3.3 Pigmenten.....	19
4. Beoordeling Rode Rijst.....	19
4.1 Beschikbare informatie	19
4.2 Conclusies	22
Lijst met afkortingen	23
Lijst met medische termen.....	23
Referenties	24

1. Inleiding en aanpak

Rode Rijst is de benaming voor rijst die gefermenteerd is met de schimmel *Monascus purpureus* of verwante soorten. Na enkele dagen tot weken worden diverse secundaire metabolieten gevormd door de schimmel, waaronder pigmenten die de roodkleuring van de rijst veroorzaken. In Azië wordt Rode Rijst al vele eeuwen gebruikt als kleurstof, smaakstof en conserveermiddel in levensmiddelen en als traditioneel geneesmiddel bij aandoeningen aan het maag-darmstelsel en het vaatstelsel^{1,2}. In de Europese Unie is Rode Rijst niet toegestaan als kleurstof in levensmiddelen. *Monascus purpureus* produceert naast pigmenten onder meer monacolines waaronder monacoline K. Monacoline K is identiek aan de cholesterolverlager lovastatine (=mevinoline)³. Lovastatine is in Nederland geen geregistreerd geneesmiddel. Atorvastatine, fluvastatine, pravastatine, rosuvastatine en simvastatine zijn voorbeelden van statines die in Nederland wel geregistreerd zijn⁴. De Amerikaanse Food and Drug Administration (FDA) heeft diverse medicijnen op basis van lovastatine toegelaten, waaronder Mevacor⁵.

Rode Rijst producten zijn in Nederland verkrijgbaar als voedingssupplementen met een cholesterolverlagende werking. Het feit dat monacoline K identiek is aan de cholesterolverlager lovastatine is aanleiding geweest voor de vraag of Rode Rijst supplementen als waar of als (niet toegelaten) geneesmiddel beschouwd moeten worden. De FDA heeft in 1998 voor het Rode Rijst product Cholestin vastgesteld dat het een medicijn en geen voedingssupplement is⁶. Dit besluit is aangevochten door de fabrikant maar de FDA is in 2001 in het gelijk gesteld⁷. In Amerika zijn voedingssupplementen op basis van Rode Rijst dus verboden. In Europa is er een rechtszaak geweest over de status van het Duitse preparaat 'Red Rice 330 mg capsules'. Begin 2009 heeft het Europese Hof van Justitie gesteld dat de dosis monacoline K die overeenkomt met de aanbevolen dosering voor dit preparaat te laag is om te stellen dat het een geneesmiddel (naar werking) is⁸. De aanbevolen dosering volgens de verpakking komt overeen met 0,33 – 4 mg/dag, terwijl de voorgeschreven dosering voor lovastatine 10 – 80 mg/dag bedraagt. In het dictum staat "...dat richtlijn 2001/83 (...betreffende geneesmiddelen voor menselijk gebruik...), zoals gewijzigd bij richtlijn 2004/27, niet van toepassing is op een product waarvan de eigenschap als geneesmiddel naar werking niet wetenschappelijk is bewezen, doch evenmin kan worden uitgesloten".

Rode Rijst preparaten kunnen een risico voor de gezondheid vormen omdat lovastatine (net als andere statines) ernstige spierproblemen (rhabdomyolysis) kan veroorzaken. Rhabdomyolysis kan in sommige gevallen resulteren in acuut nierfalen. In de literatuur zijn diverse vergiftigingsgevallen gepubliceerd met Rode Rijst preparaten. In 2007 heeft de FDA consumenten gewaarschuwd voor een drietal op het internet verkrijgbare Rode Rijst preparaten die lovastatine bevatten. De FDA gaf hierbij aan dat risico's op schadelijke effecten groter zijn voor patiënten die hoge doseringen lovastatine gebruiken of die andere medicijnen gebruiken die het risico op schadelijke spiereffecten kunnen vergroten zoals bepaalde antibiotica, medicijnen om schimmelinfecties en HIV infecties te behandelen en cholesterolverlagers⁹. Rode Rijst preparaten kunnen tevens een risico voor de gezondheid vormen omdat de schimmel *Monascus purpureus* ook de mycotoxine citrinine kan produceren.

De Voedsel en Warenautoriteit (VWA) heeft het RIVM gevraagd om een risicobeoordeling op te stellen voor Rode Rijst en hierbij, indien mogelijk, te bepalen bij welke doseringen het gebruik van Rode Rijst veilig is en hoe deze doseringen zich verhouden tot de aanbevolen dosering en/of farmacologisch actieve dosis van Rode Rijst of monacoline K. Voor de beoordeling is gebruik gemaakt van informatie over (de werkzame stoffen in) Rode Rijst in de Natural Standard¹⁰, de Natural Medicine Comprehensive Database³, Stockley's Drug Interactions¹¹, Drug Interaction Facts¹², Martindale¹³, Pubmed, Scopus en het internet door middel van een search naar relevante informatie. Er was geen European Scientific Cooperative on Phytotherapy (ESCOP) of World Health Organization (WHO) monografie beschikbaar voor Rode Rijst en er staat geen of slechts zeer beperkte informatie over Rode Rijst in Hagers Handbuch¹⁴ en Trease and Evans pharmacognosy¹⁵.

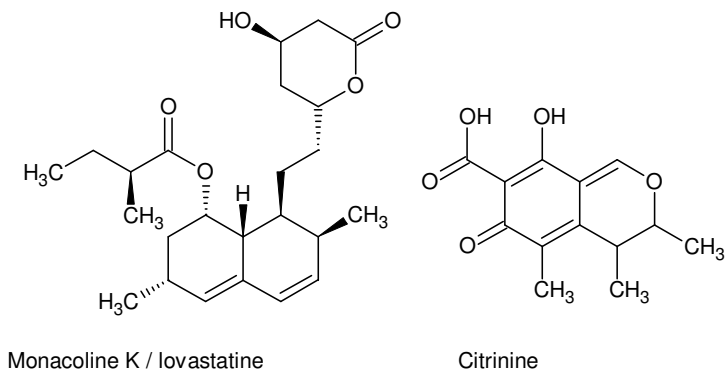
In hoofdstuk 2 worden eerst de inhoudstoffen en het gebruik van Rode Rijst–en lovastatine behandeld, inclusief bijbehorende bijwerkingen, contra-indicaties en interacties. In hoofdstuk 3 wordt een overzicht gegeven van de toxicologische gegevens over (componenten uit) Rode Rijst. In hoofdstuk 4 worden de bevindingen bediscussieerd en worden de vragen van de VWA (voor zover mogelijk) beantwoord.

2. Gebruik en werking van Rode Rijst en lovastatine

2.1 Rode Rijst

2.1.1 Inhoudstoffen van Rode Rijst en hun werking.

Rode Rijst is de benaming voor rijst die gefermenteerd is met de schimmel *Monascus purpureus* en verwante soorten. Tijdens de fermentatie ontstaan diverse secundaire metabolieten waaronder verschillende pigmenten, farmacologisch actieve monacolines, monancarinines en andere (niet pigment) stoffen¹. Daarnaast bevat Rode Rijst ook koolhydraten, eiwit, water, vetzuren, voedingsvezel, gamma-aminoboterzuur, alkaloiden, glycosiden, tannines, fenolen en flavonoiden^{1,10}. Afhankelijk van het fermentatieproces kunnen hogere of lagere concentraties citrinine aanwezig zijn³.



Rode Rijst bevat minstens tien verschillende monacolines, waarvan monacoline K (lovastatine) de hoogste concentratie heeft. Monacolines zijn reversibele, competitieve remmers van het microsomale enzym 3-hydroxymethyl-3-glutaryl coenzym A (HMG-CoA) reductase en remmen zo de omzetting van HMG-CoA in mevalonzuur. Door het remmen van deze vroege en snelheidbeperkende stap in de

cholesterolsynthese remmen monacolines de vorming van cholesterol^{1,3}. Monacoline K is een inactieve lacton en wordt *in vivo* gehydrolyseerd tot het corresponderende, actieve, β -hydroxyzuur⁵.

Voor Rode Rijst preparaten zijn monacolinegehaltenes tot 1,5% gerapporteerd, en tot 75% van het totale monacolinegehalte bestond uit monacoline K^{1,10,26}. Een analyse van negen Chinese Rode Rijst supplementen liet zien dat deze supplementen 0,15 – 3,37 mg monacoline K per capsule bevatten¹⁶. Een voedingssupplement op basis van Rode Rijst dat in opdracht van de Inspectie voor de Gezondheidszorg door het RIVM onderzocht is op de aanwezigheid (identiteit en gehalte) van werkzame bestanddelen bleek minstens 1 mg monacoline K per capsule te bevatten. Daarnaast werden ook de farmacologisch werkzame metabolieten lovastatinezuur en dehydrolovastatine als inhoudstoffen geïdentificeerd, maar deze werden niet gekwantificeerd¹⁷. Voor de huidige beoordeling zal uitgegaan worden van een monacoline K gehalte van 0,4% in Rode Rijst supplementen. Dit komt overeen met het monacolinegehalte van de supplementen ‘Cholestin’ en ‘Red Rice 330 mg capsule’ die beschreven zijn in de inleiding^{8,10}.

Het citrininegehalte in Rode Rijst hangt sterk af van de kweekomstandigheden. In twaalf Rode Rijst producten, verkregen van diverse bedrijven in Europa en geproduceerd in China op de traditionele manier, werd citrinine gemeten in concentraties variërend van 0,2 tot 17 $\mu\text{g/g}$ ¹⁸. Bij een analyse van negen Chinese Rode Rijst supplementen werden in 7 van de 9 supplementen citrininegehaltenes gemeten, variërend van 0,5 – 65 μg per capsule (gewicht van de capsules is niet gegeven)¹⁶.

2.1.2 Werking en gebruik van Rode Rijst

Werking

Rode Rijst supplementen worden voornamelijk verhandeld als voedingssupplement met een cholesterolverlagende werking. Deze kunnen gebruikt worden voor het behouden van gewenste cholesterolniveaus in gezonde personen en voor het verlagen van cholesterolniveaus in mensen met hyperlipidemie. Daarnaast wordt Rode Rijst gebruikt bij indigestie en diarree, voor het verbeteren van de bloedsomloop en voor de gezondheid van de maag en de milt³. De Natural Standard geeft daarnaast aan dat Rode Rijst in de toekomst mogelijk gebruikt zou kunnen worden bij het verminderen van risico's op hart- en vaatziekten en het verbeteren van de gezondheid van diabetici¹⁰. Rode Rijst supplementen worden onder diverse namen verhandeld. Enkele voorbeelden zijn Red Rice, Red Yeast Rice, Red Mould Rice, Angkak, Hongqu, Red Koji, CholestinTM, HypoColTM, CholestesureTM en CholestOutTM¹.

De Natural Standard geeft aan dat er een sterke wetenschappelijke bewijslast (evidence grade A) is voor de werkzaamheid van Rode Rijst in de behandeling van hyperlipidemie. De wetenschappelijke bewijzen voor de werkzaamheid van Rode Rijst in de preventie van hart- en vaatziekten en de behandeling van diabetes zijn nog onduidelijk of tegenstrijdig (evidence grade C)¹⁰. Rode Rijst is in de Natural Medicines Comprehensive Database geclassificeerd als ‘mogelijk effectief’ voor het verlagen van cholesterol- en triglyceridenniveaus bij hyperlipidemie. Hierbij wordt wel vermeld dat diverse studies hebben aangetoond dat het gebruik van producten met een hoog gehalte HMG-CoA reductaseremmers (dagdosering ongeveer 10 mg) totaal cholesterol, lage-dichtheid lipoproteïnen (LDL)-cholesterol en triglyceridenconcentraties significant kunnen verlagen. Deze producten worden in de Verenigde Staten als

illegale medicijnen beschouwd. Daarom mogen er in de Verenigde Staten alleen supplementen op de markt zijn met lagere gehaltenes HMG-CoA reductase remmers, en voor deze producten is het onbekend of ze cholesterolgehaltenes significant kunnen verlagen³. Beide bronnen geven aan dat er te weinig betrouwbare informatie is over de effectiviteit van Rode Rijst bij de andere toepassingen^{3,10}.

Uit een dubbel-blind placebo-gecontroleerd onderzoek met een Chinees Rode Rijst extract in 80 vrijwilligers bleek dat 2400 mg Chinees Rode Rijst extract evenveel effect had op cholesterolniveaus als 20 mg lovastatine. Deze hoeveelheid Rode Rijst extract bevatte echter slechts 4,6 mg monacoline K. Het effect op het cholesterolgehalte wordt mogelijk niet alleen veroorzaakt door monacoline K, maar ook door andere stoffen uit Rode Rijst extract¹⁹. Ook diverse andere auteurs hebben gesuggereerd dat de werkzaamheid van Rode Rijst niet alleen door monacolines veroorzaakt wordt, maar door een combinatie van stoffen²¹.

In 2006 is door Liu *et al.* een meta-analyse uitgevoerd van de beschikbare gerandomiseerde gecontroleerde onderzoeken om de werking en de veiligheid van Rode Rijst bij hyperlipidemie te bepalen. Hierbij werden 93 gerandomiseerde klinische onderzoeken geselecteerd (91 onderzoeken waren gepubliceerd in het Chinees en 2 in het Engels). Een drietal supplementen was getest in de diverse studies, namelijk Cholestin, *Xuezhikang* en *Zhibituo*. De duur van de studies varieerde van 4 tot 24 weken (mediaan was 8 weken) en de dagelijkse dosis monacoline K varieerde van 5 tot 10 mg. De geselecteerde onderzoeken waren over het algemeen van lage methodologische kwaliteit volgens de auteurs van de meta-analyse. De auteurs concludeerden dat er een kortdurend positief effect van de onderzochte Rode Rijst preparaten op vetzuursamenstelling is²⁰.

Gebruik

Voor Rode Rijst producten worden dagelijkse doseringen voor volwassenen variërend van 600 tot 5000 mg Rode Rijst beschreven¹⁰. Bij een monacoline K gehalte van 0,4% komt dit overeen met 2 tot 20 mg monacoline K per dag. De meeste doseringen liggen echter tussen de 1200 en 2400 mg Rode Rijst per dag, overeenkomend met 5 tot 10 mg monacoline K per dag^{1,3,10,21}. Voor kinderen worden geen doseringen weergegeven. In klinische studies zijn behandelingsduren variërend van 8 weken tot drie periodes van 8 weken onderzocht¹⁰. Voor een door het RIVM geanalyseerd voedings supplement met Rode Rijst bedraagt de monacoline K inname minstens 4 mg per dag bij gebruik van het supplement conform de instructie op het etiket¹⁷. Op Nederlandstalige websites werden onder meer de producten Diebacinn Cholesterol, NormoChol-V!tal en Thorne Choleast aangetroffen. Diebacinn Cholesterol bevat 400 mg Rode Rijst extract en 112 mg kaneel extract per tablet en de aanbevolen dosering bedraagt 3 tabletten per dag²². NormoChol-V!tal bevat 600 mg Rode Rijst extract per tablet, en ook hiervoor geldt een aanbevolen hoeveelheid van 3 capsules per dag²³. Thorne Choleast bevat per capsule 600 mg rode gist rijst en 15 mg co-enzym Q10, en de aanbevolen dosering bedraagt 1 tot 8 capsules per dag. Bij het product wordt aangegeven dat het bedoeld is voor jongeren en voor volwassenen²⁴. Voor deze producten worden geen behandelingsduren gespecificeerd. Het aanbevolen gebruik van het 'Red Rice 330 mg capsules' preparaat dat het onderwerp was van het arrest van Europese Hof van Justitie van 15 januari 2009 is 1 tot 3 capsules per dag⁸.

2.1.3 Contra-indicaties, bijwerkingen en interacties van Rode Rijst

Het gebruik van Rode Rijst is gecontra-indiceerd voor mensen met een bekende allergie/overgevoeligheid voor rijst, (componenten uit) Rode Rijst of schimmels uit de *Monascaceae* familie, en voorzichtigheid moet worden betracht bij mensen die allergisch zijn voor schimmels en gisten¹⁰. Het gebruik van Rode Rijst is waarschijnlijk onveilig tijdens de zwangerschap, aangezien lovastatine foetale skeletafwijkingen heeft veroorzaakt in proefdieren. Er is onvoldoende informatie beschikbaar over de veiligheid van het gebruik tijdens lactatie en daarom moet het gebruik dan vermeden worden³. De Natural Standard geeft tevens aan dat het gebruik vermeden moet worden door mensen onder de 18 jaar omdat er onvoldoende bekend is over eventuele schadelijke effecten¹⁰.

Omdat Rode Rijst monacolines waaronder monacoline K bevat, is het aannemelijk dat voor Rode Rijst producten vergelijkbare bijwerkingen en interacties te verwachten zijn als voor lovastatine of andere HMG-CoA-reductase remmers. In deze paragraaf worden alleen de bijwerkingen vermeld die gebaseerd zijn op studies met Rode Rijst en interacties die specifiek zijn voor Rode Rijst. De bijwerkingen en interacties voor lovastatine worden in paragraaf 2.2.2 behandeld. Door de aanwezigheid van andere stoffen in Rode Rijst kunnen de bijwerkingen en interacties van Rode Rijst verschillen van die van lovastatine.

Bijwerkingen die gerapporteerd zijn na oraal gebruik van Rode Rijst preparaten zijn milde hoofdpijn, allergische reacties, maagdarmlachten, brandend maagzuur, verminderde eetlust en duizeligheid^{3,10,20,21}. Rode Rijst kan glucoseniveaus beïnvloeden en co-enzym Q10-niveaus en mogelijk ijzerniveaus verlagen. In dierstudies is een verlaging van bloedureumstikstof waargenomen, maar in humane studies werd een verhoging van bloedureumstikstofniveaus gezien. De frequentie van het optreden van bijwerkingen is laag. Rode Rijst wordt ook in verband gebracht met gevallen van myopathie (spierziekte) en rhabdomyolysis (afbraak van dwarsgestreept spierweefsel)^{3,10,20}. Rode Rijst kan schadelijke effecten op de lever hebben. Zo kan Rode Rijst alanine-aminotransferase en aspartaat-aminotransferase niveaus verhogen en is Rode Rijst in verband gebracht met gevallen van hepatitis^{10,20}. Er zijn geen langdurige klinische studies uitgevoerd met Rode Rijst en daarom zijn lange termijn effecten van het gebruik van Rode Rijst onbekend.

Vanwege bovengenoemde bijwerkingen en schadelijke effecten moet voorzichtigheid worden betracht bij het gebruik van Rode Rijst preparaten door mensen met stoornissen aan lever, nier of skeletspieren en door mensen met maagdarmlachten of diabetes¹⁰. Verder moeten mensen met verlaagde co-enzym Q10 niveaus en lage ijzerniveaus voorzichtig zijn met het gebruik van Rode Rijst vanwege het risico op verdere verlaging¹⁰.

Vele medicijnen kunnen interactie vertonen met Rode Rijst. Bij combinatie van Rode Rijst met andere medicijnen die myopathie kunnen veroorzaken (bijvoorbeeld andere statines, niacine en gemfibrozil) of in combinatie met andere stoffen/medicijnen die levertoxiciteit kunnen veroorzaken (bijvoorbeeld alcohol) zouden deze effecten eerder of heviger kunnen optreden. Monacoline K wordt in de lever en in de dunne darm afgebroken door P450 3A4 enzymen en wordt uitgescheiden in de gal. P450 3A4 remmers (bijvoorbeeld grapefruit, cyclosporine, clarithormycine, erythromycine, ketoconazol, cimetidine en protease remmers) zouden de plasmawaarden en daarmee

de kans op het optreden van schadelijke effecten van monacoline K kunnen verhogen^{3,10}.

2.2 Lovastatine

2.2.1 Gebruik en werking van lovastatine

Lovastatine wordt gebruikt voor de behandeling van hypercholesterolemie waaronder de behandeling van kinderen en adolescenten met heterozygote familiale hypercholesterolemie. Daarnaast wordt lovastatine gebruikt voor primaire preventie en behandeling van coronaire hartziekte. De aanbevolen dosering varieert van 10 tot 80 mg/dag. Meestal wordt gestart met een dosering van 20 mg/dag^{5,13}. Lovastatine verlaagt zowel normale als verhoogde LDL-cholesterolgehalten. Lovastatine wordt na orale inname gehydrolyseerd tot het corresponderende β -hydroxyzuur. Dit β -hydroxyzuur remt HMG-CoA-reductase. Daarnaast kan lovastatine LDL-receptoren induceren, waardoor het wegvangen van LDL uit de bloedbaan toeneemt en ook op die manier het cholesterolgehalte daalt⁵. In de bijsluiter wordt geen behandelingsduur aangegeven; voor de Nederlandse situatie geldt dat iemand die eenmaal een cholesterolverlager gebruikt, hiermee doorgaans doorgaat gedurende de rest van het leven²⁵.

2.2.2 Contra-indicaties, bijwerkingen en interacties van lovastatine

Vermelde contra-indicaties voor het gebruik van lovastatine zijn overgevoeligheid voor bestanddelen van het medicijn, een actieve leverziekte of onverklaarbare aanhoudende verhogingen van serumtransaminase⁵. Ook zou het gebruik in mensen met porfyrie (verhoogde plasma porfyriene spiegels vaak ten gevolge van verstoorde synthese van hemoglobine) onveilig zijn¹³. Daarnaast moet lovastatine voorzichtig gebruikt worden in patiënten die aanzienlijke hoeveelheden alcohol consumeren of die leverziekte hebben gehad. Omdat cholesterol en andere producten van de cholesterol biosyntheseroute essentiële componenten zijn voor de ontwikkeling van het kind is lovastatine gecontra-indiceerd voor zwangere vrouwen en vrouwen die borstvoeding geven⁵.

In het navolgende wordt een overzicht gegeven van de bijwerkingen en interacties die voor lovastatine beschreven zijn. Omdat Rode Rijst monacolines waaronder monacoline K (lovastatine) bevat, is het aannemelijk dat voor Rode Rijst producten vergelijkbare bijwerkingen en interacties te verwachten zijn, maar door de aanwezigheid van andere stoffen in Rode Rijst kunnen de bijwerkingen en interacties van Rode Rijst verschillen van die van lovastatine.

Lovastatine wordt over het algemeen goed verdragen en geeft meestal slechts milde en tijdelijke bijwerkingen⁵. Gerapporteerde bijwerkingen bij gebruik van lovastatine of andere statines zijn misselijkheid, afwijkingen in smaakwaarneming, buikpijn, slechte spijsvertering, flatulentie, gewichtstoename, spierpijn, gewrichtspijn, constipatie, hoofdpijn, duizeligheid, onduidelijk zicht, pijn op de borst, slapeloosheid en uitslag^{13,21}. Incidenteel kan lovastatine myopathie en rhabdomyolysis veroorzaken. Myopathie kan zich uiten in spierpijn, gevoeligheid en/of zwakte met meer dan tien keer verhoogde creatinekinase niveaus. Rhabdomyolysis kan soms resulteren in acuut nierfalen ten gevolge van myoglobinurie. In zeldzame gevallen heeft dit geresulteerd in een dodelijke afloop^{5,11}. In een klinische studie werd myopathie waargenomen in

één van de 4933 patiënten die 20-40 mg lovastatine per dag kregen, en in vier van de 1649 patiënten die 80 mg lovastatine per dag kregen⁵. Over het algemeen is het risico op myopathie bij gebruik van statines laag, ongeveer 0,5% (hoewel één bron spreekt van 7%)¹¹. De incidentie stijgt aanzienlijk bij gelijktijdig gebruik van medicijnen die als substraat of remmer van P450 3A4 enzymen werken. P450 3A4 enzymen breken lovastatine af, en wanneer deze enzymen en dus de afbraak van lovastatine geremd wordt, kunnen de bloedwaarden van lovastatine en lovastatinezuur aanzienlijk stijgen en dergelijke combinaties hebben meerdere malen geleid tot rhabdomyolysis met dodelijke afloop¹. Patiëntgerelateerde risicofactoren voor rhabdomyolysis zijn een leeftijd hoger dan 80 jaar, zwakte, multisysteemziektes (bijvoorbeeld chronische nieraandoening), perioperatieve periodes, hypothyreoïdie en alcoholmisbruik. Vrouwen zijn gevoeliger dan mannen voor de ontwikkeling van rhabdomyolysis¹¹. Naast myopathie en rhabdomyolysis kan lovastatine soms schadelijke effecten op de lever hebben en hepatitis veroorzaken. Er kunnen persistente verhogingen in leverenzymactiviteit optreden, waarbij serumaminotransferase niveaus kunnen stijgen tot meer dan drie keer de normale waarde. Dit trad op in 1,9% van de patiënten die minstens een jaar lovastatine gebruikt hadden in klinische studies. De stijgingen gingen niet gepaard met geelzucht of andere klinische symptomen⁵.

Verder kunnen statines verandering van schildklierhormoonniveaus en verlenging van protrombinetijd veroorzaken^{10,21}. Ook zijn casestudies beschikbaar waarin het optreden van perifere neuropathie beschreven wordt bij het gebruik van statines¹⁰. Daarom moet voorzichtigheid betracht worden bij het gebruik van statines (en mogelijk ook Rode Rijst) door mensen met stoornissen aan de schildklier, mensen met immuunsuppressie of perifere neuropathie en door mensen met bloedingstoornissen die antistollingsmedicijnen gebruiken¹⁰.

Aangezien lovastatine de cholesterol synthese remt zou lovastatine in theorie de bijnier- en/of geslachtshormoonproductie kunnen remmen. Voor lovastatine zijn geen effecten op cortisolwaarden aangetoond. De effecten van lovastatine op vruchtbaarheid van mannen zijn onvoldoende onderzocht, net als de effecten op de hypofyse-gonaden-as in pre-menopauzale vrouwen⁵.

Er zijn geen gegevens bekend over effecten bij acute overdosering. Vijf humane vrijwilligers vertoonden geen significante klinische effecten na eenmalige inname van 200 mg lovastatine. Er zijn een paar gevallen van accidentele overdosering bekend (doseringen tot 5-6 g). Geen van de patiënten had specifieke symptomen en alle patiënten herstelden zonder complicaties⁵.

Lovastatine vertoont interacties met een groot aantal geneesmiddelen¹¹. In de bijsluiter van Mevacor wordt aangegeven dat het gebruik van lovastatine in combinatie met potente P450 3A4 remmers zoals itraconazol, ketoconazol, erytromycine, claritromycine, telitromycine, HIV proteaseremmers, nefazodon en (grote hoeveelheden) grapefruitsap vermeden moet worden⁵. Tevens moet de lovastatine dosis kleiner of gelijk zijn aan 20 mg/dag in combinatie met fibraten, niacine (meer dan 1 g/dag), ciclosporine en danazol. In patiënten die amiodaron of verapamil gebruiken moet de lovastatine dosis lager dan 40 mg/dag zijn⁵.

Statines kunnen levertoxiciteit veroorzaken, en dit effect kan versterkt worden in combinatie met andere stoffen/medicijnen die levertoxiciteit veroorzaken, zoals

bijvoorbeeld alcohol³. Daarnaast zijn statines ook substraten voor P-glycoproteïne en kunnen ze interacties vertonen met andere substraten voor dit eiwit. Dit kan resulteren in een veranderde orale biobeschikbaarheid¹¹. 3. Toxiciteitsprofiel van (stoffen uit) Rode rijst

3.1 Toxiciteitsgegevens van Rode Rijst

Acute toxiciteit

In mannelijke muizen (44/groep) die een eenmalige dosis van 1 of 5 g/kg lg Rode Rijst (met een monacolinegehalte van 1,5% dus overeenkomend met 15 of 75 mg/kg lg) toegediend kregen via een maagsonde werd een afname van co-enzym Q10-gehalten gezien in de lever en in het hart, maar niet in de nieren²⁶.

Ratten (5/sexe/groep) kregen eenmalig Rode Rijst toegediend via het voer in doseringen van 0 tot 5 g/kg lg. De Rode Rijst was gefermenteerd met *M. purpureus* MTCC 410, en bevatte 470 mg lovastatine/kg drooggewicht en 1,4 mg citrinine/kg drooggewicht. De doseringen kwamen overeen met 0 tot 2,35 mg lovastatine/kg lg en 0 tot 7 µg citrinine/kg lg. De ratten werden geobserveerd gedurende één week, en na twee weken werden ze gedood en werden diverse organen histologisch bestudeerd. Er werden geen klinische effecten gezien, en er waren geen significante verschillen met betrekking tot lichaamsgewicht, voerinnname en diverse orgaangewichten. Er werden geen histologische veranderingen waargenomen².

Kortdurende toxiciteit

Ratten (6/sexe/groep) kregen Rode Rijst toegediend via het voer in concentraties van 0 tot 12% (equivalent aan 0 tot 6 g/kg lg) gedurende 14 weken. De Rode Rijst was gefermenteerd met *M. purpureus* MTCC 410 (zie hierboven). De doseringen kwamen overeen met 0 tot 2,82 mg lovastatine/kg lg en 0 tot 8 µg citrinine/kg lg. Er werden geen duidelijke tekenen van toxiciteit of ziekte waargenomen gedurende de studie. Er waren geen significante verschillen in voerinnname, lichaamsgewicht, orgaangewichten, hematologische parameters en serumniveaus van alkalinefosfatase, aspartaat-aminotransferase, alanine-aminotransferase, lactaatdehydrogenase, creatinine en ureum. Cholesterol en triglycerideniveaus in het serum en in de lever waren dosis-gerelateerd en significant verlaagd in zowel mannetjes als vrouwtjes².

Yu *et al.* (2008) hebben Rode Rijst (gefermenteerd met *M. purpureus* NTU 568) bewerkt tot Rode Rijst in nanodeeltjes vorm en een extract hiervan getest in een 28-dagen en een 90-dagen toxiciteitsstudie in ratten. In beide experimenten werden groepen ratten (10/sexe/groep) blootgesteld aan 0, 100 of 1000 mg/kg lg extract van Rode Rijst in nanodeeltjes vorm via een maagsonde. Tevens was er nog een groep die blootgesteld werd aan 100 mg/kg lg extract van gewone Rode Rijst via een maagsonde. Het is niet duidelijk hoeveel citrinine en monacoline K er in de beide extracten zat. Er werden geen toxicologisch relevante verschillen in klinische symptomen, lichaamsgewicht, voerinnname, hematologische parameters, klinisch chemische parameters en orgaangewichten waargenomen tussen de controle en de blootgestelde dieren. Ook macroscopische en microscopische bestudering van de organen liet geen toxicologisch relevante effecten zien²⁷.

Langdurige toxiciteit/carcinogeniteit

Er zijn geen langdurige toxiciteitsstudies beschikbaar voor Rode Rijst.

Genotoxiciteit

In twaalf Rode Rijst producten, verkregen van diverse bedrijven in Europa en geproduceerd in China op de traditionele manier, werd citrinine gemeten in concentraties variërend van 0,2 tot 17 µg/g. Het *Monascus* preparaat met de hoogste concentratie citrinine was negatief in de Ames test in doseringen tot 5000 µg/plaat in de aan- een afwezigheid van metabole activatie (S9). Citrinine zelf was ook negatief in deze test in concentraties tot 800 µg/plaat (een concentratie waarbij cytotoxiciteit werd waargenomen). In de zogenaamde *Salmonella* hepatocyten test werden *Salmonella* stammen TA98 en TA100 geïncubeerd met celvrij supernatant van hepatocyten die blootgesteld waren aan citrinine of aan vijf individuele *Monascus* extracten. Alleen in stam TA98 werd een dosisafhankelijke positieve respons gezien voor citrinine en voor de twee *Monascus* extracten met de hoogste concentraties citrinine (8 en 17 µg/g extract)¹⁸. In een andere studie gaven een ethanol extract van Rode Rijst en een ethanol extract van Rode Rijst in nanodeeltjes vorm negatieve resultaten in een Ames test²⁷.

Reproductietoxiciteit/ontwikkelingstoxiciteit

Er zijn geen studies met betrekking tot reproductietoxiciteit/ontwikkelingstoxiciteit beschikbaar voor Rode Rijst.

Humane gegevens

Klinische trials

In 2006 is door Liu *et al.* een meta-analyse uitgevoerd van de beschikbare gerandomiseerde gecontroleerde onderzoeken om de werking en de veiligheid van Rode Rijst bij hyperlipidemie te bepalen (zie ook paragraaf 2.1.2). De duur van de studies varieerde van 4 tot 24 weken (mediaan was 8 weken) en de dagelijkse dosis monacoline K varieerde van 5 tot 10 mg. Van de 93 geselecteerde gerandomiseerde klinische onderzoeken rapporteerden 77 studies ook over de schadelijke effecten. De incidentie varieerde van 1 tot 36%. De meest voorkomende nadelige effecten waren duizeligheid, verminderde eetlust, misselijkheid, maagpijn, een opgeblazen buik en diarree. Een klein aantal deelnemers had verhoogde bloedureumstikstof- en alanine-aminotransferase niveaus (niet verder gespecificeerd). Deze effecten werden niet als ernstig beschouwd, en er werden ook verder geen ernstige schadelijke effecten gerapporteerd²⁰.

In een multicenter klinische trial met een Rode Rijst product (Cholestin) werden alleen enkele milde bijwerkingen waargenomen (brandend maagzuur, flatulentie, duizeligheid). Er werd geen melding gemaakt van myopathie en/of myositis (spierontsteking). Er werd echter wel een stijging van creatininefosfokinase van 46% waargenomen in de behandelgroep (dosering onbekend)²⁸.

Casussen

Myopathie

In de periode april 2002 - december 2007 zijn er 4 gevallen van spierafwijkingen, die in verband gebracht konden worden met het gebruik van Rode Rijst supplementen, geregistreerd in de Italiaanse 'adverse drug reaction' database. Alle patiënten gebruikten de supplementen voor de behandeling van hypercholesterolemie. De

dagdoseringen bedroegen respectievelijk 1 tablet (hoeveelheid Rode Rijst niet bekend), 1 tablet van 5 mg, 3 tabletten van 400 mg en 200 mg Rode Rijst extract + 500 mg berberine extract. Alle patiënten vertoonden verhoogde concentraties serumcreatininefosfokinase en de start van de symptomen varieerde van 2 tot 6 maanden. Eén patiënt rapporteerde eerdere statine-intolerantie. De patiënt waarin het hoogste serumcreatininefosfokinase gehalte gemeten werd had tevens last van spierpijn. In drie van de vier gevallen verdwenen de symptomen nadat het gebruik van de Rode Rijst supplementen gestaakt werd²⁹.

Een 46-jarige Mexicaanse man met hyperlipidemie had sinds drie weken spierpijn en algehele zwakte. Hij had het Rode Rijst product Cholestin gedurende 6 weken gebruikt (dosering onbekend). Labuitslagen lieten verhoogde creatinefosfokinase, aldolase en aspartaat-aminotransferase zien. Hij werd geadviseerd om het gebruik van Cholestin te stoppen en na twee weken waren zijn symptomen van spierpijn en zwakte verdwenen³⁰.

Een man van middelbare leeftijd had gedurende 2 maanden last van pijn in de gewrichten en spierzwakte. Hij had gedurende 3 maanden kruidenpreparaten op basis van Rode Rijst gebruikt (dosering onbekend). Labuitslagen lieten een matig verhoogd creatinefosfokinase niveau zien. Symptomen en labafwijkingen verdwenen nadat het gebruik van het preparaat gestaakt werd. Na 8 maanden ging hij het product weer gebruiken en de creatinefosfokinase niveaus stegen weer³¹.

Een 76-jarige man met type II diabetes mellitus had twee jaar simvastatine geslikt en daarna twee jaar atorvastatine. Hij kreeg last van algehele spierzwakte. Labuitslagen lieten zien dat zijn serumcreatininekinase niveau significant verhoogd was (3000 U/L) en de behandeling met atorvastatine werd gestaakt. Hoewel hij een lichte verbetering in spierkracht rapporteerde was zijn serumcreatininekinase niveau 3700 U/L na een geneesmiddelvrije periode van 6 maanden. Co-enzym Q10 niveaus werden bepaald in spierhomogenaat en deze waren laag (10,7 µg/g, normaal is 25 µg/g). De patiënt gaf aan dat hij na drie maanden een Chinees kruidensupplement op basis van Rode Rijst was gaan gebruiken (dosering onbekend). Na het beëindigen van het gebruik van het kruidensupplement verbeterden de symptomen en daalde zijn serumcreatininekinase niveau naar 1000 U/L (normaalwaarde is niet gegeven)³².

Een 61-jarige vrouw kreeg simvastatine (20 mg/dag) voor de behandeling van hypercholesterolemie. Na 3 – 4 maanden waren haar lipidewaarden verbeterd, en waren er geen aanwijzingen voor levertoxiciteit of spiertoxiciteit. De dagelijkse dosis werd daarop verhoogd naar 40 mg/dag. Een maand later ontwikkelde de vrouw ernstige en diffuse spierpijnen. Haar serumcreatininekinase niveaus waren verhoogd. De behandeling werd gestaakt en de symptomen verdwenen. De patiënt werd verder behandeld met een rigoureuus programma bestaande uit een dieet, afvallen en lichaamsbeweging. Kort na de start van dit regime besloot de patiënt Rode Rijst extract te gaan gebruiken (dosering onbekend). Twee maanden later kwamen de ernstige en diffuse spierpijnen weer terug. Na het stoppen met de Rode Rijst producten verdwenen de symptomen weer³³.

Rhabdomyolysis

Inname van een Rode Rijst product (hoeveelheid onbekend) veroorzaakte rhabdomyolysis in een patiënt die behandeld was met ciclosporine na een niertransplantatie³⁴.

Hepatitis

Een 63-jarige vrouw had last van ernstige hypertransaminasemie. Zij had gedurende zes maanden Equisterol, een voedingssupplement dat guggulsterol en Rode Rijst extract bevat, gebruikt (dosering onbekend). Dat product was voorgeschreven voor de behandeling van hypercholesterolemie omdat de patiënt bij het gebruik van lovastatine levertoxiciteit ontwikkelde. Aangezien andere oorzaken van acute leveraandoeningen uitgesloten konden worden en leverfunctietesten weer normale waarden aangaven nadat het gebruik van Equisterol gestaakt werd, waren de leverafwijkingen hoogstwaarschijnlijk een gevolg van het gebruik van het voedingssupplement³⁵.

Een 62 jarige vrouw ontwikkelde hepatitis na het gebruik van twee maal daags twee 600 mg Rode Rijst capsules (2400 mg/dag) gedurende 4 maanden. Na het stoppen van de inname van het Rode Rijst supplement herstelde ze van de hepatitis³⁶.

Anafylaxie

Een 26-jarige slager vertoonde anafylactische reacties na huidcontact met (en mogelijk inademing van) Rode Rijst die gebruikt werd in de productie van worst. Onderzoek toonde aan dat het een immuunglobuline E gemedieerde anafylactische reactie op *M. purpureus* betrof³⁷.

3.2 Toxiciteitsgegevens van stoffen uit Rode Rijst

3.2.1 Monacolines

Monacoline K (lovastatine) is een geregistreerd geneesmiddel in (onder andere) de Verenigde Staten en is daarom preklinisch en klinisch getest. De resultaten van deze testen hebben geleid tot de in paragraaf 2.2.2 vermelde contra-indicaties, bijwerkingen en interacties van lovastatine. Hieronder staan aanvullende resultaten uit toxicologische studies beschreven die opgenomen zijn in de door de FDA goedgekeurde bijsluiter van Mevacor (lovastatine)⁵ en in twee overzichtsartikels^{38, 39}. De individuele studies zijn voor deze beoordeling niet opgezocht (en zijn ook niet allemaal in de openbare literatuur beschikbaar).

Kinetiek

Lovastatine is een lacton en wordt *in vivo* gehydrolyseerd tot het corresponderende actieve β -hydroxyzuur. In proefdieren werd ongeveer 30% van oraal ingenomen lovastatine opgenomen. Plasmaconcentraties waren twee uur na inname het hoogst. Lovastatine werd grotendeels via de feces uitgescheiden. De hoogste concentratie lovastatine werd gevonden in de lever. Hier wordt lovastatine grotendeels gemetaboliseerd, onder meer door het enzym P450 3A4. In studies in humane vrijwilligers werd bepaald dat minder dan 5% van oraal ingenomen lovastatine als actieve remmers de systemische circulatie bereikt. Dierstudies hebben laten zien dat lovastatine de bloed-hersenbarrière en de placenta kan passeren⁵.

Kortdurende en chronische toxiciteit

Lovastatine veroorzaakte in dierstudies schadelijke effecten op de lever van ratten, konijnen en honden. Deze levereffecten liepen uiteen van verhoogde serumtransaminase activiteiten en morfologische veranderingen tot hepatocellulaire necrose. De laagste no-observed-effect-level (NOEL) bedroeg 5 mg/kg lg/dag in ratten en honden, en de laagste lowest-observed-effect level (LOEL) bedroeg 20 mg/kg lg/dag in honden³⁸. In konijnen werd necrose van het lever-, nier-, en galblaasweefsel gezien bij 100 mg/kg lg/dag. Deze specifieke toxiciteit van lovastatine was het resultaat van een zeer sterke remming van de biosynthese van mevalonzuur. Bij gelijktijdige toediening van lovastatine en mevalonzuur werden deze effecten niet of sterk verminderd waargenomen^{1,38}. In konijnen werd ook degeneratie van de proximale tubulaire epitheelcellen van de nieren gezien bij hoge doseringen. Ook hierbij verminderden de effecten bij gelijktijdige toediening van mevalonzuur³⁸. Daarnaast werden in muizen en ratten hyperplasie, hyperkeratosis en submucosaal oedeem in het epitheel van de voormaag waargenomen. In ratten werd myopathie waargenomen na toediening van hoge doseringen (> 200 mg/kg lg/dag) lovastatine. In combinatie met ciclosporine A trad ook al bij de laagste geteste dosis (200 mg/kg lg/dag) myopathie op³⁹. Herhaalde toediening van een orale dosis van 100 mg/kg lg/dag was letaal voor konijnen, evenals 180 mg/kg lg/dag voor honden. In ratten en muizen trad bij dergelijke doseringen geen sterfte op³⁸. Het is niet duidelijk wat de blootstellingsduur was in deze studies.

Lovastatine produceerde degeneratie van de oogzenuw in klinisch normale honden op een dosisafhankelijke manier vanaf 60 mg/kg lg per dag. Degeneratie van de gehoorzenuw en beschadiging van de retinale ganglioncellen werd ook gezien in honden behandeld gedurende 14 weken met 180 mg/kg lg per dag. Bij deze dosering werden tevens vasculaire laesies in het centrale zenuwstelsel gezien. Staar (vertroebeling van de ooglens) werd gezien in honden die gedurende 11 en 28 weken met 180 mg lovastatine/kg lg per dag en in honden die 1 jaar met 60 mg lovastatine/kg lg per dag werden behandeld⁵. In carcinogeniteitsstudies met muizen, ratten en ezels (zie onder kopje carcinogeniteit) werden deze effecten niet gezien.

Genotoxiciteit

Er zijn geen aanwijzingen voor genotoxiciteit van (het hydroxyzuur van) lovastatine gevonden in een genmutatie test in *Salmonella typhimurium* met of zonder metabole activatie, in een genmutatie test in Chinese hamster longcellen (V79 cellen), in een *in vitro* chromosoomaberratiestudie in Chinese hamster ovariumcellen (CHO cellen) en in een *in vivo* chromosoomaberratiestudie in beenmerg van muizen. Ook in een *in vitro* alkalische elutie test voor het detecteren van breuken in het DNA in ratten- of muizenhepatocyten werd geen positief resultaat gevonden^{5,38}.

Carcinogeniteit

In een orale carcinogeniteitsstudie in muizen (soort onbekend, 50/sexe/groep, 92 weken) werd een statistisch significante toename gevonden in de incidentie van levertumoren in mannetjes en vrouwtjes bij een dosering van 500 mg/kg lg/dag, maar niet bij 100 mg/kg lg/dag. Daarnaast werd een statistisch significante stijging in longadenomen gezien in vrouwtjes bij een dosering van 500 mg/kg lg/dag maar niet bij 100 mg/kg lg/dag. Voormaagpapilloma traden op in mannetjes en vrouwtjes in doseringen van 500 en 100 mg/kg lg/dag, maar niet bij 20 mg/kg lg/dag. In de kliermaag werden geen tumoren gevonden^{5,38}.

In een orale carcinogeniteitsstudie in ratten (soort onbekend, 50/sexe/groep, 105 weken) werden 2, 1 en 4 levertumoren gevonden in mannetjes bij blootstelling aan 5, 30 en 180 mg/kg lg/dag. In twee groepen controledieren werden respectievelijk 3 en 1 hepatocellulaire tumoren gevonden³⁸. In de bijsluiters van lovastatine staat echter dat in deze studie een positieve dosisrespons relatie voor de vorming van levertumoren gevonden zou zijn⁵.

In orale carcinogeniteitsstudies in ezels (4/sexe/groep, 26 weken, doseringen tot 60 mg/kg lg/dag) en honden (4/sexe/groep, 105 weken, doseringen tot 180 mg/kg lg/dag) werd geen verhoogde incidentie in tumoren waargenomen in de blootgestelde dieren^{5,38}.

Reproductietoxiciteit/ontwikkelingstoxiciteit

In honden werd in doseringen vanaf 20 mg lovastatine/kg lg/dag (toedieningsroute onbekend) testiculaire atrofie, verminderde spermatogenese, degeneratie van spermacellen en vorming van reuzencellen gezien. Bij 5 mg/kg lg/dag werden geen effecten waargenomen^{5,38}.

Lovastatine veroorzaakte skeletafwijkingen in nakomelingen van zwangere ratten en muizen die gedurende de dracht 80 mg lovastatine/kg lg/dag (toedieningsroute onbekend) hadden gekregen (muizen: 8/307 versus 4/289 in de controlegroep; ratten 6/324 versus 2/308 in de controlegroep)⁵. In het overzichtsartikel van McDonald *et al.* (1988) staat echter dat dergelijke effecten pas optraden bij doseringen van 800 mg/kg lg/dag en dat er bij 80 mg/kg lg/dag geen effecten te zien waren³⁸. In ratten die tijdens zwangerschap en lactatie 2, 20 of 200 mg/kg lg per dag kregen werden diverse dosisgerelateerde effecten gezien in de pups, namelijk neonatale sterfte, verminderd lichaamsgewicht, extra ribben, vertraging in botvorming in dode pups en vertraging in ontwikkeling van de pups. Enkele van deze effecten werden ook in de laagste doseringsgroep al gezien⁵. In studies in konijnen werden geen afwijkingen in het nageslacht gezien bij doseringen van 5 of 15 mg/kg lg per dag⁵.

Humane gegevens

In een fase III gecontroleerde klinische studie werden 613 patiënten met lovastatine behandeld. Ongeveer 11% van de patiënten had verhoogde creatinekinaseniveaus van minstens twee keer de normale waarde. Lovastatine werd vergeleken met een placebo in 8245 patiënten met hypercholesterolemie in een gerandomiseerde, dubbel-blinde 48 weken studie. Bijwerkingen/schadelijke effecten kwamen niet méér voor in de behandelgroep dan in de controlegroep⁵.

Er zijn zeldzame klinische gevallen beschreven waarbij aangeboren afwijkingen na intra-uteriene blootstelling aan statines waargenomen werden. Uit een prospectieve analyse van meer dan 200 zwangerschappen waarbij gedurende het eerste trimester lovastatine of een nauw verwante statine gebruikt werd, was de incidentie van aangeboren afwijkingen echter gelijk aan die in de algemene populatie⁵.

3.2.2 Citrinine

Acute toxiciteit

Voor citrinine zijn orale LD₅₀-waarden van 43 mg/kg lg (cavia), 50 mg/kg lg (rat), 57 mg/kg lg (eend), 67 mg/kg lg (hamster), 95 mg/kg lg (kip), 112 mg/kg lg (muis) en van 134 mg/kg lg (konijn) gerapporteerd^{40,41}. Citrinine kan accumuleren in de mitochondria van de cel en interfereren met het elektronentransport. Dit kan leiden tot remming van de synthese van DNA, RNA en eiwit⁴⁰. Na een eenmalige intraperitoneale toediening van 50 mg/kg lg in ratten trad gedurende de eerste 48 uren schade aan de niertubuli op, terwijl in de 48 uren daarna herstel van de schade optrad. Hierbij daalde de osmolaliteit van de urine en nam de uitscheiding toe. In muizen, hamsters, cavia's en konijnen werd gedurende de eerste twee dagen na intraperitoneale toediening van 35 mg/kg lg citrinine een toename van het niergewicht waargenomen, die gepaard ging met een afname van DNA, eiwit en RNA⁴⁰. In jonge kippen veroorzaakte toevoeging van citrinine aan het voer een dosisafhankelijke stijging van de wateropname en excretie van urine (blootstellingsduur en dosering is niet duidelijk)⁴⁰.

Kortdurende toxiciteit

Herhaalde orale blootstelling aan citrinine leidde in honden, varkens en ratten tot nefrotoxische effecten zoals niervergroting, degeneratie van de niertubuli, fibrose van de cortex en functieverlies⁶². Deze effecten traden op in honden na blootstelling aan 20-40 mg citrinine/kg lg/dag, eerst oraal en daarna intraperitoneaal gedurende 5 dagen, in varkens na blootstelling aan 20 mg citrinine/kg lg/dag, oraal gedurende 70 dagen en in ratten na blootstelling aan 14 mg/kg lg/dag, oraal gedurende 15 dagen⁶².

Genotoxiciteit

In de openbare literatuur zijn vele genotoxiciteitsstudies (met name *in vitro* studies) met citrinine beschikbaar. In 1986 heeft de IARC op basis van de op dat moment beschikbare informatie geconcludeerd dat de mate van bewijs voor genotoxiciteit van citrinine inadequaats is⁶². Sinds die tijd zijn diverse aanvullende publicaties verschenen.

In genotoxiciteitstesten met bacteriën werden wisselende resultaten gevonden. Citrinine gaf positieve resultaten in de *Bacillus subtilis* rec⁺ test in doseringen van 20 en 100 µg per plaat, maar was negatief in een vergelijkbare test in doseringen van 10 en 100 µg per plaat⁶². Citrinine was niet mutageen in *Salmonella typhimurium* TA1535, TA1537, TA1538 TA98 of TA100 (Ames test) in de aan- en afwezigheid van metabole activatie in doseringen tot 800 µg/plaat^{18,42,43,44,45,46}. Concentraties tot 100 µg citrinine/plaat induceerden geen mitotische genconversie in *Saccharomyces cerevisiae* D3 in de aan- of afwezigheid van metabole activatie⁴³. Citrinine veroorzaakte ook geen 'SOS DNA repair' in *Escherichia coli*⁴⁷. Daarentegen veroorzaakte citrinine enkelstrengsbreuken in *E. coli*⁴⁸ en base-substitutie mutaties in een *E. coli*-bacteriofaag⁴⁹.

In de zogenaamde *Salmonella* hepatocyten test, waarin het celvrije supernatant van een incubatie met rattenhepatocyten met citrinine werd geïncubeerd met *Salmonella typhimurium* (TA98 en TA100) werd een concentratie-afhankelijke mutagene activiteit waargenomen¹⁸. Daarnaast werd in transgene NIH-3T3 cellen die P450 3A4 tot expressie brengen een dosis-afhankelijke stijging in mutatiefrequentie waargenomen⁵⁰. Hierdoor werd metabole activatie door P450 3A4, mogelijk gevolgd door fase II metabolisme, gezien als een mogelijke bioactiveringsroute voor citrinine¹⁸.

Blootstelling van *Drosophila melanogaster* aan waterige oplossingen met 0,08 M citrinine resulteerde niet in mitotische recombinatie⁵¹.

Ook in zoogdiercellen werden zowel positieve als negatieve resultaten gevonden. Citrinine induceerde geen 'unscheduled DNA synthesis' in primaire rattenhepatocyten en in humane embryonale hepatocyten in concentraties tot 0,8 mM⁵¹. Blootstelling van Chinese hamster ovariumcellen (CHO-K1) en humane perifere lymfocyten aan citrinine in concentraties tot 15 µM leidde niet tot een verhoogde frequentie van 'sister chromatid exchange'. Citrinine was negatief in een 'single cell gel electrophoresis' test in humane embryonale niercellen in concentraties tot 60 µM⁵² en veroorzaakte in Chinese hamster V79 cellen geen 'sister chromatid exchange' in de aanwezigheid van metabole activatie⁵³.

Daarentegen remde citrinine de polymerisatie van microtubuli onder celvrije condities. De dosering waarbij de helft van de maximale remming optrad was 400 µM. Citrinine veroorzaakte in doseringen vanaf 20 µM een dosisgerelateerde blokkade van de metafase in Chinese hamster V79 cellen. Deze blokkade was volledig reversibel in doseringen tot 40 µM. Citrinine induceerde in concentraties van 30 en 40 µM CREST-positieve micronuclei (micronuclei met hele chromosomen/chromatiden). De aantallen CREST-negatieve micronuclei (micronuclei met fragmenten van chromosomen/chromatiden) waren niet verschillend van niet blootgestelde cellen⁵⁴. Knasmüller *et al.* (2004) beschrijven dat citrinine in een humane levercellijn (HepG2) centromeer-positieve micronuclei (micronuclei met hele chromosomen/chromatiden) veroorzaakte, maar negatief was in een 'single cell gel electrophoresis' assay, en dus geen breuken in het DNA veroorzaakte⁴⁶. De effecten werden gezien vanaf blootstelling aan 2,5 µg/ml (ongeveer 10 µM). Beide studies wijzen op een aneugeen (induceren van numerieke chromosoomafwijkingen) maar geen clastogeen (induceren van structurele chromosoomafwijkingen) effect van citrinine.

Clastogene effecten worden wel in diverse andere studies gezien, waaronder twee *in vivo* studies in muizen. Citrinine veroorzaakte in muizen een dosisgerelateerde stijging in chromosomale aberraties in beenmergcellen in doseringen van 0,9 – 3,6 mg/kg lg⁵⁷. Dit was eerder gezien door Jeswal (1996) in beenmergcellen van muizen na toediening van citrinine in het voer in concentraties tussen 5 en 20 mg/kg (equivalent aan 0,75 en 3 mg/kg lg; significant vanaf 2,3 mg/kg lg) gedurende 8 weken⁵⁵.

Citrinine veroorzaakte ook een dosisgerelateerde toename van micronuclei in gekweekte humane lymfocyten⁵⁶. In niercellijnen van apen werd een toename in DNA-fragmentatie waargenomen na blootstelling aan concentraties vanaf 12,5 µM citrinine⁵⁷. In Chinese hamster V79 cellen induceerde citrinine (0,5 mM) chromosomale aberraties in de aanwezigheid van metabole activatie. Hogere concentraties citrinine waren cytotoxisch, en lagere concentraties waren bijna inactief⁵³.

In diverse studies is tevens de interactie tussen citrinine en ochratoxine A met betrekking tot genotoxiciteit onderzocht, maar deze studies zijn voor deze beoordeling buiten beschouwing gelaten.

Langdurige toxiciteit/carcinogeniteit

In mannelijke muizen (20/groep) die gedurende 70 weken 0, 100 of 200 mg citrinine/kg voer (equivalent aan 0, 15 en 30 mg/kg lg) toegediend kregen werden geen niertumoren gevonden. Wel werden in de 200 mg citrinine/kg voer groep milde nierlaesies waargenomen⁵⁸. Blootstelling gedurende 70 weken aan 25 mg ochratoxine A/kg voer of 25 mg ochratoxine A/kg voer in combinatie met 100 of 200 mg citrinine/kg voer resulteerde in niertumoren in, respectievelijk 6 van de 20 dieren, 0 van de 19 dieren en 10 van de 18 dieren⁵⁸.

In mannelijke ratten werden na blootstelling gedurende 48 weken aan 0 (10 ratten), 200 (18 ratten) of 500 (12 ratten) mg citrinine/kg voer (equivalent aan 0, 10 en 25 mg/kg lg) geen niertumoren gevonden. In alle dieren werd nierschade waargenomen, zoals degeneratie en verwijding van de tubuli en lichte proliferatie van de tubulaire epitheelcellen⁵⁹. Na gecombineerde blootstelling aan 200 of 500 mg citrinine/kg voer met de nefrotoxische stoffen N-(3,5-dichlorophenyl)succinimide of N-nitrosodimethylamine werden meer niertumoren waargenomen dan na blootstelling aan N-(3,5-dichlorophenyl)succinimide of N-nitrosodimethylamine alleen⁵⁹.

In mannelijke ratten (50 dieren) die werden blootgesteld aan 1 g citrinine/kg voer (equivalent aan 50 mg/kg lg) werden histopathologische veranderingen (onder meer verwijding van de niertubuli en focale hyperplasie) waargenomen in de nieren van alle dieren die na 32 weken blootstelling onderzocht werden. In alle dieren die na 40, 60 of 80 weken blootstelling onderzocht werden, werden goedaardige nieradenomen waargenomen. In de controledieren (22 dieren) werden geen niertumoren gevonden⁶⁰.

Medaka vissen (50/groep) kregen 0, 150 of 300 mg citrinine/kg voer toegediend gedurende 12, 22 of 24 weken. Slechts 1 van de 35 Medaka vissen die werden behandeld met 150 mg/kg voer gedurende 24 weken ontwikkelde een levertumor⁶¹.

Op basis van bovenstaande carcinogeniteitsgegevens heeft de International Agency for Research on Cancer (IARC) geconcludeerd dat er *'limited evidence'* is voor de carcinogeniteit van citrinine in proefdieren en dat de carcinogeniteit van citrinine voor mensen niet geëvalueerd kan worden. Citrinine is daarom ingedeeld in groep 3 (niet classificeerbaar voor de carcinogeniteit voor mensen)⁶².

In diverse publicaties wordt de rol van citrinine in combinatie met ochratoxine A in de etiologie van 'Balkan endemic nephropathy' bediscussieerd, maar deze studies zijn voor deze beoordeling buiten beschouwing gelaten.

Reproductietoxiciteit/ontwikkelingstoxiciteit

Groepen drachtige ratten (10 dieren per groep) kregen een eenmalige subcutane dosis van 35 mg citrinine/kg lg toegediend op dag 3, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 of 15 van de dracht. Daarnaast was er een controlegroep van 13 dieren. Citrinine veroorzaakte maternale sterfte in ongeveer 30% van de blootgestelde dieren (variërend van 0 tot 60% per groep). Het aantal resorpties was hoger en het gemiddelde lichaamsgewicht van de foetussen was lager in de alle blootgestelde groepen (deze effecten waren niet significant in alle groepen). Er werden geen skeletafwijkingen gevonden. Wel werd in één blootgestelde groep (blootstelling op dag 12) een verhoogde incidentie van hazenlip, in één blootgestelde groep een verhoogde incidentie van niervergroting

(blootstelling op dag 11) en in drie blootgestelde groepen (blootstelling op dag 7, 11 of 15) een verhoogde incidentie van inwendig waterhoofd waargenomen⁶³. Door de maternale toxiciteit (bij 35 mg/kg lg/dag, subcutaan) van citrinine is het op basis van de resultaten van deze studie niet duidelijk of citrinine een embryotoxische en/of teratogene werking heeft, of dat de effecten in deze studie een gevolg zijn van de maternale toxiciteit. Vergelijkbare resultaten werden ook gevonden in muizen en na intraperitoneale toediening van 30 of 40 mg/kg lg aan ratten⁴⁰.

In kippenembryo's werd teratogeniteit gezien bij doseringen van 50 µg citrinine per embryo en hoger¹.

Effecten op het immuunsysteem

Er zijn geen immuunsuppressieve effecten beschreven voor citrinine. Er zou zelfs een kleine stimulering van het immuunsysteem optreden na intraperitoneale toediening van 3 mg/kg lg⁴⁰.

3.3.3 Pigmenten

De belangrijkste pigmenten uit rode rijst zijn rubropunctamine, monascorubramine, rubropunctatine, monascorubrine, monascine en ankaflavine. Monascorubine, rubropunctatine, monascine en ankaflavine veroorzaakten embryonale afwijkingen en embryonale sterfte na behandeling van drie dagen oude kippenembryo's en incubatie gedurende negen dagen. De ED₅₀-waarden bedroegen 4,3 µg/embryo voor monascorubrine, 8,3 µg/embryo voor rubropunctatine, 9,7 µg/embryo voor monascine en 28 µg/embryo voor ankaflavine. Voor deze stoffen zijn geen studies in zoogdieren aanwezig¹. Vergelijkbare embryotoxiciteitstesten met Rode Rijst extract lieten een veel zwakker teratogeen en letaal effect zien dan wat te verwachten zou zijn op de basis van de pigmentconcentratie in Rode Rijst extract (geen ED₅₀-waarde beschreven). Dit zou kunnen doordat tijdens de extractie met name de zwak teratogene pigmenten intact blijven, terwijl de concentratie sterk teratogene pigmenten daalt¹.

Ankaflavine was cytotoxisch voor de humane kankercellijnen HepG2 en A549 met een IC₅₀-waarde van 15 µg/ml, maar niet voor de cellijnen MRC-5 en WI-38. Monascine was voor geen van de cellijnen cytotoxisch in concentraties tot 25 µg/ml⁶⁴.

Er zijn ook aanwijzingen dat bepaalde pigmenten uit Rode Rijst antibacteriële en fungicide eigenschappen hebben¹.

4. Beoordeling Rode Rijst

4.1 Beschikbare informatie en beoordeling

Rode Rijst preparaten bevatten rijst die gefermenteerd is met de schimmel *Monascus purpureus* en verwante soorten. Deze schimmels kunnen onder andere monacoline K (lovastatine) en de mycotoxine citrinine produceren. Rode rijst preparaten worden aangeboden als voedingssupplementen met een cholesterolverlagende werking. De VWA heeft het RIVM gevraagd een risicobeoordeling op te stellen voor het gebruik van Rode Rijst. Uit de beschikbare informatie over Rode Rijst, lovastatine en citrinine in de openbare literatuur en op het internet kon het onderstaande worden opgemaakt.

Inhoudstoffen van Rode Rijst

Rode Rijst bevat diverse secundaire metabolieten gevormd door de schimmel *Monascus purpureus* en verwante soorten. Er kunnen op zijn minst 10 verschillende monacolines aanwezig in Rode Rijst, met monacoline K in de hoogste concentratie. Monacoline K is aangetroffen in hoeveelheden tot 3,4 mg/capsule. Rode Rijst kan ook de mycotoxine citrinine bevatten. Dit hangt sterk af van de kweekomstandigheden. In supplementen zijn gehalten tot 65 µg/capsule gerapporteerd. Daarnaast bevat Rode Rijst verschillende pigmenten die kleur aan de rijst geven.

Gebruik en werking van Rode Rijst en lovastatine

Rode Rijst preparaten worden voornamelijk aangeboden als voedingssupplementen met een cholesterolverlagende werking. Voor Rode Rijst producten worden dagdoseringen voor volwassenen variërend van 600 tot 5000 mg beschreven, wat bij een monacoline K gehalte van 0,4% overeenkomt met 2 tot 20 mg monacoline K. De meeste dagdoseringen liggen tussen de 1200 en 2400 mg, overeenkomend met 5 tot 10 mg monacoline K per dag (ofwel 0,07-0,15 mg/kg lg/dag voor een persoon van 65 kg). Deze dagdoseringen komen overeen met producten die op Nederlandstalige websites aangeboden worden. Er is een sterke wetenschappelijke bewijslast voor de werkzaamheid van Rode Rijst in de behandeling van hyperlipidemie. Het cholesterolverlagende effect van Rode Rijst wordt grotendeels toegeschreven aan monacoline K maar is waarschijnlijk het resultaat van een combinatie van monacoline K en andere stoffen (waaronder andere monacolines) uit Rode Rijst. Voor het geneesmiddel lovastatine (niet in Nederland geregistreerd) bedraagt de voorgeschreven dagdosering tussen de 10 en de 80 mg (ofwel 0,15-1,2 mg/kg lg/dag) voor de behandeling van hypercholesterolemie. Hierbij wordt geen behandelingsduur aangegeven; voor de Nederlandse situatie geldt dat iemand die eenmaal een cholesterolverlager gebruikt, hiermee doorgaans doorgaat gedurende de rest van het leven.

Contra-indicaties, bijwerkingen en interacties van Rode Rijst en lovastatine

Lovastatine is onder andere gecontra-indiceerd tijdens zwangerschap en lactatie. Het zelfde geldt voor Rode Rijst. Daarnaast moet onder meer voorzichtigheid worden betracht bij het gebruik van Rode Rijst supplementen door mensen met stoornissen aan nier of skeletspieren. De Natural Standard geeft tevens aan dat het gebruik vermeden moet worden door mensen onder de 18 jaar omdat er onvoldoende bekend is over eventuele schadelijke effecten.

In klinische studies met Rode Rijst preparaten met behandelduren tot 24 weken en doseringen overeenkomend met een monacoline K dosis tot 10 mg/dag was de incidentie en de ernst van bijwerkingen over het algemeen laag. Toch zijn er in de literatuur diverse gevallen beschreven waarbij myopathie, rhabdomyolysis en levertoxiciteit optraden bij gebruik van Rode Rijst supplementen. Langdurige klinische trials met Rode Rijst ontbreken.

Rode Rijst en lovastatine kunnen interactie vertonen met vele medicijnen waaronder medicijnen die ook myopathie, rhabdomyolysis of levertoxiciteit kunnen veroorzaken en P450 3A4 remmers. Ook lovastatine kan incidenteel myopathie, rhabdomyolysis met of zonder acuut nierfalen en levertoxiciteit veroorzaken, en dit komt vaker voor indien lovastatine in combinatie met andere medicijnen gebruikt wordt die P450 3A4 enzymen remmen.

Toxiciteitstudies met (stoffen uit) Rode Rijst

De acute toxiciteit van Rode Rijst in muizen en ratten is laag. Ook de subchronische toxiciteit van Rode Rijst extract is laag; in ratten werden na blootstelling gedurende 14 weken aan 6 g Rode Rijst extract/kg lg per dag geen schadelijke effecten gezien. In *in vitro* genotoxiciteitstesten met bacteriën werden over het algemeen alleen positieve resultaten verkregen in aanwezigheid van metabole activatie en voor Rode Rijst extracten met hoge gehalten citrinine. Er zijn geen chronische dierstudies en studies met betrekking tot reproductietoxiciteit/ontwikkelingstoxiciteit met Rode Rijst beschikbaar. In de literatuur zijn diverse gevallen beschreven van myopathie, rhabdomyolysis en levertoxiciteit gerelateerd aan het gebruik van Rode Rijst supplementen. Uit deze gevallen, beschreven in paragraaf 3.1, is geen duidelijke dosis-respons te herleiden, maar uit de beschrijvingen valt op te maken dat deze effecten optraden bij normaal, niet excessief, gebruik van Rode Rijst supplementen.

Monacoline K (lovastatine) is een geregistreerd geneesmiddel (niet in Nederland) en is daarom uitvoerig preklinisch en klinisch getest. Lovastatine veroorzaakt in proefdieren met name effecten op de lever. Lovastatine had in konijnen ook effecten op de nieren en in honden ook neurologische effecten (op oor- en oogzenuw). Studies in ratten lieten zien dat lovastatine spiertoxiciteit kan veroorzaken. Ook kan lovastatine tumoren veroorzaken. Voor lever- en longtumoren was de no-observed-effect level 100 mg/kg lg/dag, en voor voormaagtumoren 20 mg/kg lg/dag. Lovastatine was negatief in een serie *in vitro* en *in vivo* genotoxiciteitsexperimenten. In ratten die tijdens zwangerschap en lactatie lovastatine toegediend kregen werden ook bij de laagste geteste concentratie (2 mg/kg lg/dag; toedieningsroute onbekend) enkele effecten in de pups gezien. Deze dosering (2 mg/kg lg/dag) is de laagste effectdosering (LOEL) voor lovastatine. Voor de overige eindpunten zijn de NOELs \geq 5 mg/kg lg/dag.

Citrinine is acut toxisch en heeft nefrotoxische en embryotoxische effecten. De laagste gerapporteerde orale LD₅₀-waarde is 43 mg/kg lg voor cavia's, de laagst gerapporteerde effect dosis voor nefrotoxische effecten is 10 mg/kg lg in ratten en de laagst gerapporteerde effect dosis voor embryotoxische effecten is 50 µg/kippenembryo. Citrinine heeft daarnaast niertumoren veroorzaakt in ratten na blootstelling gedurende 40 weken aan 50 mg citrinine/kg lg. Deze carcinogeniteit zou (deels) het resultaat kunnen zijn van de niertoxiciteit die bij lagere concentraties en bij kortdurende blootstelling waargenomen wordt. Gezien de positieve resultaten die gezien werden in diverse *in vitro* en in twee *in vivo* studies met citrinine, kan echter ook niet uitgesloten worden dat er een genotoxisch mechanisme aan ten grondslag ligt.

Voor genotoxische carcinogenen is geen veilige grenswaarde te bepalen, omdat men er vanuit gaat dat er bij ieder niveau van blootstelling een kans is op tumorvorming. Doorgaans wordt bij deze stoffen gekozen voor een maximaal toelaatbaar geacht risiconiveau. Dit komt overeen met 1 additioneel geval van kanker per 1 miljoen personen bij levenslange blootstelling. Voor het bepalen van een dergelijk risiconiveau wordt vaak geëxtrapoléerd vanuit een dierexperimentele carcinogeniteitstudie. De algemene formule voor deze extrapolatie is als volgt⁶⁵:

$$D_h^x = \frac{I_{\text{human}}}{I_{\text{exp}}} \times \frac{t_{\text{exp}}}{t_{\text{life}}} \times \frac{t_{\text{exposure}}}{t_{\text{life}}} \times d_{\text{exp}}$$

waarbij:

- D_h^x : dosis voor mensen bij acceptabel kanker risico (“virtually safe dose”, VSD)
 I_{human} : acceptabel kanker risico (1 in 10^6 bij levenslange blootstelling)
 I_{exp} : tumorincidentie bij laagste tumorveroorzakende dosis in dierexperiment
 t_{exp} : duur van dierexperiment (in dagen)
 t_{life} : levensduur van proefdieren in dagen (rat 1000; muis 750)
 t_{exposure} : duur van de blootstelling (in dagen)
 d_{exp} : laagste tumorveroorzakende dosis

In de carcinogeniteitsstudie van Arai en Hibino (1983) met citrinine was de laagste tumorveroorzakende dosis 50 mg/kg lg/dag, waarbij in alle ratten kleine adenomen werden gevonden in de nieren na 40 weken (280 dagen) blootstelling. In een andere studie (met minder dieren per groep) werden bij blootstelling gedurende 48 weken aan 25 mg/kg lg/dag in geen van de dieren tumoren gevonden. Om de dosis voor mensen die overeenkomt met een acceptabel risico van 1 in 10^6 bij levenslange blootstelling (“Virtually Safe Dose”, VSD) te berekenen met bovenstaande formule, zijn gegevens nodig over een dosering waarbij in een fractie van de dieren tumoren optraden. In beide hierboven genoemde studies is dit niet het geval. Om toch een schatting te kunnen geven van de VSD, wordt er voor de berekening aangenomen dat bij een blootstelling van 37,5 mg/kg lg/dag (tussen 25 en 50 mg/kg lg/dag in) in de helft van de dieren tumoren zullen optreden na 40 weken. Hiermee kan onderstaande schatting van de VSD worden gemaakt:

$$\frac{1/10^6}{0,5} \times \frac{280}{1000} \times \frac{280}{1000} \times 37,5 = 5,88 * 10^{-6} \text{ mg/kg lg per dag}$$

Voor een volwassene met een lichaamsgewicht van 65 kg komt dit overeen met een inname van (afgerond) 0,4 µg/persoon/dag.

4.2 Conclusies

Wat zijn de aanbevolen doseringen en/of farmacologisch actieve doseringen van Rode Rijst en monacoline K (lovastatine)?

De aanbevolen doseringen voor Rode Rijst producten variëren van 2 tot 20 mg monacoline K (lovastatine) per dag, maar liggen merendeels tussen 5 en 10 mg monacoline K per dag (0,07-0,15 mg/kg lg/dag voor een persoon van 65 kg). Dit geldt ook voor producten die op Nederlandstalige websites aangeboden worden. Voor het geneesmiddel lovastatine (niet geregistreerd in Nederland) bedraagt de therapeutische dosering tussen de 10 en de 80 mg per dag. De dosering monacoline K kan dus afhankelijk van het type supplement en de aanbevolen dosering in de range van het voorgeschreven therapeutisch gebruik voor lovastatine komen.

De werkzaamheid van Rode Rijst preparaten wordt grotendeels toegeschreven aan monacoline K maar is waarschijnlijk het resultaat van een combinatie van monacoline K en andere stoffen (waaronder andere monacolines) uit Rode Rijst. Daarom kunnen

ook supplementen waarvan het voorgeschreven gebruik tot lagere monacoline K gehaltes leidt werkzaam zijn met betrekking tot cholesterolverlaging.

Bij welke doseringen is het gebruik van (stoffen in) Rode Rijst veilig? Hoe verhouden de aanbevolen doseringen en/of farmacologisch actieve doseringen van Rode Rijst en monacoline K (lovastatine) zich tot de veilige grenswaarden voor (stoffen uit) Rode Rijst?

Voor Rode Rijst zijn er te weinig gegevens beschikbaar om een veilige dosis af te leiden. Er zijn wel aanwijzingen dat bij normaal gebruik incidenteel ernstige effecten zoals myopathie, rhabdomyolysis en levertoxiciteit kunnen optreden.

Wanneer verder in aanmerking genomen wordt dat:

- de blootstelling aan monacoline K op basis van de meeste dagdoseringen voor Rode Rijst slechts een factor 13 tot 28 lager is dan de laagste effectdosering (LOEL, 2 mg/kg lg/dag) voor monacoline K uit dierstudies,
- de blootstelling aan de mogelijk genotoxisch carcinogene mycotoxine citrinine uit Rode Rijst supplementen meer kan zijn dan de geschatte VSD van 0,4 µg per persoon per dag,
- Rode Rijst supplementen interacties kunnen vertonen met vele medicijnen, waarbij de kans op het optreden van ernstige effecten groter wordt,

is het niet uit te sluiten dat schadelijke effecten kunnen optreden bij gebruik van Rode Rijst supplementen in de aanbevolen hoeveelheden, zowel bij kortdurend als langdurig gebruik (hetgeen niet ondenkbaar is, gezien het gebruik als cholesterolverlager).

Lijst met afkortingen

ED ₅₀	dosis waarbij 50% van het maximale effect optreedt
ESCOP	European Scientific Committee on Phytotherapy
FDA	Amerikaanse Food and Drug Administration
HIV	Human Immunodeficiency Virus
HMG-CoA	3-Hydroxymethyl-3-glutaryl coenzym A
IARC	International Agency for Research on Cancer
LDL	lage-dichtheid lipoproteïnen
LD ₅₀	dosis die na éénmalige toediening bij 50% van een populatie tot sterfte leidt.
LOEL	lowest-observed-effect-level
MAO	monoamine-oxidase
NOEL	no-observed-effect-level
VWA	Voedsel- en Warenautoriteit
WHO	World Health Organization

Lijst met medische termen⁶⁶

Anafylaxie	Overgevoeligheid, vorm van allergie
Hypercholesterolemie	Verhoogd cholesterolgehalte van het bloedplasma

Hyperlipidemie	Verhoogd cholesterol- en/of triglyceridengehalte van het bloed
Hypothyreoïdie	Ziektebeeld ten gevolge van niet-aangeboren onvoldoende productie van schildklierhormoon
Myoglobinerie	Het vóórkomen van myoglobine (de kleurstof van dwarsgestreept en hartspierweefsel) in de urine
Myopathie	Spierziekte
Myositis	Spierontsteking
Rhabdomyolysis	Desintegratie van dwarsgestreept spierweefsel

Referenties

- ¹ Eisenbrand G (2006) Toxicological evaluation of red mould rice. Opinion of the Senate Commission on Food Safety (SKLM) of the German Research Foundation (DFG) (shortened version). Mol. Nutr. Food Res., 50, 322-327. Original version released in English on 8th April 2005.
- ² Mohan Kumari HP, Akhilender Naidu K, Vishwanatha S, Narasimhamurthy K, Vijayalakshmi G (2009) Safety evaluation of *Monascus purpureus* red mould rice in albino rats. Food Chem. Toxicol., 47, 1739-1746.
- ³ Natural Medicines Comprehensive Database. Via internet (geraadpleegd in 2009): www.naturaldatabase.com.
- ⁴ Geneesmiddeleninformatiebank van het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen. Via internet (geraadpleegd in 2009): <http://www.cbg-meb.nl/CBG/nl/humane-geneesmiddelen/geneesmiddeleninformatiebank/default.htm>.
- ⁵ Mevacor® - Merck & Co., Inc. FDA approved label (03-09-2009). Via internet: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2009/019643s080lbl.pdf.
- ⁶ FDA (1998) FDA determines Cholestin to be an unapproved drug. FDA talk paper of May 20, 1998. Via internet: <http://www.fda.gov/bbs/topics/ANSWERS/ANS00871.html>.
- ⁷ FDA (2001) Via internet: http://www.fda.gov/ora/about/enf_story/archive/2001/ch7/default.htm
- ⁸ Arrest van het Hof – 15 januari 2009 in zaak C-140-07. Via internet: <http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=CELEX:62007J0140:NL:HTML>.
- ⁹ FDA (2007) FDA warns consumers to avoid red yeast rice products promoted on internet as treatments for high cholesterol products found to contain unauthorized drug. Via internet: <http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/2007/ucm108962.htm>
- ¹⁰ Natural Standard. Via internet (geraadpleegd in 2009): www.naturalstandard.com.
- ¹¹ Stockley's Drug Interactions – Eighth edition. Pharmaceutical Press London Chicago.
- ¹² Drug Interaction Facts. Herbal Supplements and Food. Wolters Kluwer Health, Inc., October 2007.
- ¹³ Sweetman S, ed. Martindale: The Complete Drug Reference. London: Pharmaceutical Press. Electronic version, Greenwood Village, Colo: Thomson Micromedex. Updated periodically. Internet database, geraadpleegd in 2009.
- ¹⁴ Hagers Handbuch der Pharmazeutischen Praxis. CD-rom (2004 en 2006).
- ¹⁵ Evans WC (1999) Trease and Evans' Pharmacognosy, 14th edition, WB Saunders Company. Saunders.
- ¹⁶ Heber D, Yip I, Ashley JM, Elashoff DA, Elashoff RM, Go VL (1999). Cholesterol-lowering effects of a proprietary Chinese red-yeast-rice dietary supplement. Am. J. Clin. Nutr., 69, 231-236.
- ¹⁷ De Kaste D. (2007) RIVM-KCF Briefrapport; Onderzoeksnummer CH2007/003.
- ¹⁸ Sabater-Vilar M, Maas RFM, Fink-Gremmels J (1999) Mutagenicity of commercial *Monascus* fermentation products and the role of citrinin contamination. Mut. Res., 444, 7-16.
- ¹⁹ Li Z, Seeram NP, Lee R, Thames G, Minutti C, Wang H-J, Heber D (2005) Plasma clearance of lovastatin versus Chinese red yeast rice in healthy volunteers. J Altern. Compl. Med., 11, 1031-1038.
- ²⁰ Liu J, Zhang J, Shi Y, Grimsgaard S, Alraek T, Fønnebø V (2006) Chinese red yeast rice (*Monascus purpureus*) for primary hyperlipidemia: a meta-analysis of randomized controlled trials. Chin. Med., 1:4.

- 21 Journoud M, Jones PJH (2004) Red yeast rice: a new hypolipidemic drug. *Life Sci.*, 74, 2675-2683.
22 [Http://www.degroeneluilfel.nl/categorie.php?categorie=175](http://www.degroeneluilfel.nl/categorie.php?categorie=175) (geraadpleegd 20 augustus 2009)
23 [Http://www.planetvital.nl/web01/nl/html/algemeen/systeem/shop.pshe?action=showProduct&product_id=42](http://www.planetvital.nl/web01/nl/html/algemeen/systeem/shop.pshe?action=showProduct&product_id=42) (geraadpleegd 20 augustus 2009).
24 [Http://www.smeetsengraas.nl/thorne/rode_gist_rijst_-_choleest.php#productspec](http://www.smeetsengraas.nl/thorne/rode_gist_rijst_-_choleest.php#productspec) (geraadpleegd 20 augustus 2009)
25 Stichting Farmaceutische Kengetallen (2008) Data en feiten 2008. Via internet: <http://www.sfk.nl/publicaties/2008denf.pdf>.
26 Yang, H-T, Ling S-H, Huang S-Y, Chou H-J (2005) Acute administration of red yeast rice (*Monascus purpureus*) depletes tissue coenzyme Q10 levels in ICR mice. *Br. J. Nut.*, 93, 131-135.
27 Yu C-C, Wang J-J, Lee C-H, Lee S-H, Pan T-M (2008) Safety and mutagenicity evaluation of nanoparticulate red mold rice. *J. Agric. Food Chem.*, 56, 11038-11048.
28 Wang J, Lu Z, Chi J *et al.* (1997) Multicenter clinical trial of the serum lipid-lowering effects of a *Monascus purpureus* (red yeast) rice preparation from traditional Chinese medicine. *Curr. Ther. Res.*, 58, 964-978 (alleen abstract en citaat in Lapi *et al.* (2008) bekeken).
29 Lapi F, Gallo E, Bernasconi S, Vietri M, Menniti-Ippolito F, Raschetti R, Gori L, Firenzuoli F, Mugellig A, Vannacci A (2008) Myopathies associated with red yeast rice and liquorice: spontaneous reports from the Italian Surveillance System of Natural Health Products. *Br. J. Clin. Pharmacol.*, 66, 572-574.
30 Cartin-Ceba R, Lu L, Kolpakchi A (2007) A 'natural' threat. *Am. J. Med.*, 120, e3-e4.
31 Smith DJ, Olive KE (2003) Chinese red rice-induced myopathy. *South Med. J.*, 96, 1265-1267 (alleen abstract geraadpleegd).
32 Vercelli L, Mongini T, Olivero N, Rodolico C, Musumeci O, Palmucci L (2006) Chinese red rice depletes muscle coenzyme Q10 and maintains muscle damage after discontinuation of statin treatment. *J. Am. Geriatr. Soc.*, 54, 718-720.
33 Mueller PS (2006) Symptomatic myopathy due to red yeast rice. *Ann. Int. Med.*, 145, 474-475.
34 Prasad GV, Wong T, Meliton G, Bhaloo S (2002) Rhabdomyolysis due to red yeast rice (*Monascus purpureus*) in a renal transplant recipient. *Transplantation*, 74, 1200-1201 (alleen abstract geraadpleegd).
35 Grieco A, Miele L, Pompili M, Biolato M, Vecchio FM, Grattagliano I, Gasbarrini G (2009) Acute hepatitis caused by a natural lipid-lowering product: when "alternative" medicine is no "alternative" at all. *J. Hepatol.*, 50, 1273-1277 (alleen abstract geraadpleegd).
36 Quaseem A, Orwoll E (2008) Symptomatic hepatitis associated with the use of herbal Red Yeast Rice. *Ann. Int. Med.*, 149, 516-517.
37 Wigger-Alberti W, Bauer A, Hipler U-C, Elsner P (1999) Anaphylaxis due to *Monascus purpureus*-fermented rice (red yeast rice). *Allergy*, 54, 1330-1331.
38 McDonald JS, Gerson RJ, Kornbrust DJ, Kloss MW, Prahalada S, Berry PH, Alberts AW, Bokelman DL (1988) Preclinical evaluation of lovastatin. *Am. J. Cardiol.*, 62, 16J-27J.
39 McDonald JS, Halleck MM (2004) The toxicology of HMG-CoA reductase inhibitors: prediction of human risk. *Toxicol. Pathol.*, 32, 26-41.
40 Frank HK (1992) Citrinin. *Z. Ernährungswiss.*, 31, 164-177.
41 Bennett JW, Klich M (2003) Mycotoxins. *Clin. Microbiol. Rev.*, 16, 497-516.
42 Engel G, Von Milczewski KE (1976) Evidence of mycotoxins after activation with rat liver homogenates with histidine deficient mutants of *Salmonella typhimurium* (Duits). *Kieler Milchwitsch. Forsch.*, 28, 359-366 (zoals geciteerd door IARC, 1986).
43 Kuczuk MH, Benson PM, Heath H, Hayes AW (1978) Evaluation of the mutagenic potential of mycotoxins using *Salmonella typhimurium* and *Saccharomyces cerevisiae*. *Mutat. Res.*, 53, 11-20 (zoals geciteerd door IARC, 1986).
44 Ueno Y, Kubota K (1976) DNA-attacking ability of carcinogenic mycotoxins in recombination-deficient mutant cells of *Bacillus subtilis*. *Cancer Res.*, 36, 445-451 (zoals geciteerd door IARC, 1986).
45 Wehner FC, Thiel PG, Van Rensburg SJ, Demasius IPC (1978) Mutagenicity to *Salmonella typhimurium* of some *Aspergillus* and *Penicillium* mycotoxins. *Mutat. Res.*, 58, 193-203 (zoals geciteerd door IARC, 1986).
46 Knasmüller S, Cavin C, Chakraborty A, Darroudi F, Majer BJ, Huber WW, Ehrlich VA (2004) Structurally related mycotoxins ochratoxin A, ochratoxin B and citrinin differ in their genotoxic activities and in their mode of action in human-derived liver (HepG2) cells: implications for risk assessment. *Nut. Cancer*, 50, 190-197.

-
- 47 Malaveille C, Brun G, Bartsch H (1991) Genotoxicity of ochratoxin A and structurally related compounds in *Escherichia coli* strains: studies on their mode of action. IARC Sci. Publ., 115, 261-266 (alleen abstract geraadpleegd).
- 48 Martin W, Lorkowski G, Creppy EE, Dirheimer G, Roeschenthaler R (1986) Action of citrinin on bacterial chromosomal and plasmid DNA *in vivo* and *in vitro*. Appl. Environ. Microbiol., 52, 1273-1279.
- 49 Brakhage AA, Buerger MG, Creppy EE, Dirheimer G, Roeschenthaler RJ (1988) Base substitution mutations induced by the mycotoxin citrinin. Arch. Toxicol., Suppl. 12, 341-346.
- 50 De Groene EM, Fink-Gremmels J (1997) Toxicity of the mycotoxin citrinin. J. Vet. Pharmacol. Ther., 20, 275, suppl. 1 (zoals geciteerd door Sabater-Vilar *et al.*, 1999).
- 51 Belitsky GA, Khovaova EM, Budunova IV, Sharupich EG (1985) Mycotoxin induction of somatic mosaicism in *Drosophila* and DNA repair in mammalian liver cell cultures. Cell Biol. Toxicol., 1, 133-142.
- 52 Liu B-H, Yu F-Y, Wu T-S, Li S-Y, Su M-C, Wang M-C, Shih S-M (2003) Evaluation of genotoxic risk and oxidative DNA damage in mammalian cells exposed to mycotoxins, patulin and citrinin. Tox. Appl. Pharmacol., 191, 255-263.
- 53 Thust R, Kneist S (1979) Activity of citrinin metabolized by rat and human microsome fractions in clastogenicity and SCE assays on Chinese hamster V79-E cells. Mutat. Res., 67, 321-330.
- 54 Pfeiffer E, Groß K, Metzler M (1998) Aneuploidogenic and clastogenic potential of the mycotoxins citrinin and patulin. Carcinogen., 19, 1313-1318.
- 55 Jeswal P (1996) Citrinin-induced chromosomal abnormalities in the bone marrow cells of *Mus musculus*. Cytobios 86, 29-33 (alleen abstract geraadpleegd).
- 56 Dönmez-Altuntas H, Dumlupinar G, Imamoglu N, Hamurcu N, Hamurcu Z, Liman BC (2007) Effects of the mycotoxin citrinin on micronucleus formation in a cytokinesis-block genotoxicity assay in cultured human lymphocytes. J. Appl. Toxicol., 27, 337-341.
- 57 Bouslimi A, Bouaziz C, Ayed-Boussema I, Hassen W, Bacha H (2008) Individual and combined effects of ochratoxin A and citrinin on viability and DNA fragmentation in cultured Vero cells and on chromosome aberrations in mice bone marrow cells. Toxicology, 251, 1-7.
- 58 Kanisawa M (1984) Synergistic effect of citrinin on hepatorenal carcinogenesis of ochratoxin A in mice. Dev. Food Sci., 7, 245-254.
- 59 Shinohara DK, Arai M, Hirao K, Sugihara S, Nakanishi K, Tsonoda H, Ito N (1976) Combination effect of citrinin and other chemicals on rat kidney tumorigenesis. Gann 67, 147-155.
- 60 Arai M, Hibino T (1983) Tumorigenicity of citrinin in male F344 rats. Cancer Lett., 17, 455-463.
- 61 Hatanaka J, Doke N, Harada T, Aikawa T, Enomoto M (1982) Usefulness and rapidity of screening for the toxicity and carcinogenicity of chemicals in Medaka, *Oryzias latipes*. Jpn. J. Exp. Med., 52, 243-253 (zoals geciteerd door IARC, 1986).
- 62 IARC (1986) IARC monographs on the evaluation of the carcinogenic risk of chemicals to humans. Some naturally occurring and synthetic food components, furocoumarins and ultraviolet radiation. Volume 40, 67-82.
- 63 Reddy RV, Mayura K, Wallace Hayes A, Berndt WO (1982) Embryocidal teratogenic and fetotoxic effects of citrinin in rats. Toxicology, 151-160.
- 64 Su N-W, Lin Y-L, Lee M-H, Ho C-Y (2005) Ankaflavin from *Monascus*-fermented red rice exhibits selective cytotoxic effects and induces cell death on HepG2 cells. J. Agric. Food. Chem., 53, 1949-1954.
- 65 Janssen, P.J.C.M. and Speijers, G.J.A. (1997) Guidance on the derivation of Maximum Permissible Risk levels for human intake of soil contaminants. RIVM Report no. 711701 006, Bilthoven.
- 66 Jochems AAF, Joosten FWMG (ed.) (1997) Coëlho Zakwoordenboek der Geneeskunde. Vijfentwintigste druk, 1997, Arnhem, Nederland.