



ADVIES VAN DE HOGE GEZONDHEIDSRAAD nr. 9312

Voedingssupplementen op basis van « rodegistrijst »

In this scientific advisory report on public health policy, the Superior Health Council of Belgium provides an evaluation of the supposed beneficial effects and possible toxicity of dietary supplements based on red yeast rice for the Belgian population.

This report also provides specific recommendations to the authorities in charge of public health and nutrition policies, healthcare professionals and the general population.

Versie gevalideerd door het College van
3 februari 2016¹

I INLEIDING EN VRAAGSTELLING

Op 13 augustus 2015 ontving de Hoge Gezondheidsraad (HGR) een adviesaanvraag vanwege de Federale Minister van Sociale Zaken en Volksgezondheid. Minister De Block wees er op dat « extracten van rode rijst in de parafarmacie en in voedingszaken als voedingssupplement beschikbaar zijn met een hypolipemiërend effect als gezondheidsclaim ». Bezorgd om de volksgezondheid vraagt de Minister bijgevolg aan de HGR om zich uit te spreken over « al dan niet heilzame effecten, en eveneens over de mogelijke toxiciteit op korte en lange termijn van dergelijke preparaten ».

De bezorgdheid van de Minister van Volksgezondheid met betrekking tot deze producten is meer dan pertinent. Inderdaad,

- sinds enkele jaren wordt de internationale markt van voedingssupplementen en ook de Belgische markt, overspoeld met producten op basis van rode gist rijst.
- Deze producten worden via de media aan het grote publiek toe aanbevolen evenals aan het medisch korps via tijdschriften, op samenkomsten (congressen, colloquia) en via de artsenbezoekers van de commerciële firma's.
- Aan deze producten worden onmiskenbaar gezondheidsclaims gekoppeld die betrekking hebben op de vet- en cholesterolstofwisseling.
- Dergelijke voedingssupplementen worden voorgesteld als 'natuurlijk' in tegenstelling tot geneesmiddelen zoals statines (wat ook in rodegistrijst voorkomt) die dan worden voorgesteld als producten van 'chemische oorsprong'.

¹ De Raad behoudt zich het recht voor om in dit document op elk moment kleine typografische verbeteringen aan te brengen. Verbeteringen die de betekenis wijzigen, worden echter automatisch in een erratum opgenomen. In dergelijk geval wordt een nieuwe versie van het advies uitgebracht.

Parallel aan deze ontwikkeling hebben meerdere specialisten en Gezondheidsraden kritiek geleverd op preparaten op basis van rodegistrijst en dit met betrekking tot volgende aspecten :

- Men onderhoudt verwarring bij het grote publiek en bij de gezondheidswerkers over de echte natuur van deze producten ; ze worden enerzijds gelijk gesteld aan voedingssupplementen maar anderzijds worden er toch medicamenteuze eigenschappen aan toegeschreven.
- Waar de metabolische effecten van deze producten wel degelijk objectiveerbaar zijn, hebben die eigenschappen niets gemeen met wat aan voedingssupplementen wordt toegeschreven, met name het normale voedingspatroon te vervolledigen ; men aanvaardt dat ze belangrijke bijwerkingen met zich mee kunnen brengen, dat er contra-indicaties voor zijn en dat het voorschrijven ervan en de opvolging onder medisch toezicht moet gebeuren. Daarom ook worden ze soms als echte geneesmiddelen voorgesteld.
- De voorwaardelijke officiële erkenning door de *European Food Safety Authority* (EFSA) van een gezondheidsbewering die betrekking heeft op de controle van de cholesterolspiegel in het bloed, heeft bijgedragen tot verwarring. Meerbepaald mag deze bewering slechts gebruikt worden voor voedingsmiddelen die een dagelijks verbruik van 10 mg Monacoline K uit rodegistrijst verzekeren.

Na ontvangst van de adviesaanvraag kan de HGR de omvang van het probleem alleen maar bevestigen, maar erkent eveneens dat deze problematiek aan de basis heeft gelegen van kwaliteitsvol wetenschappelijk onderzoek en van volledige en goed gedocumenteerde rapporten van diverse Gezondheidsraden. Een dergelijk rapport verscheen recentelijk (februari 2014) en is afkomstig van de 'Autorité française de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail' (ANSES, 2014). Dit rapport vermeldt niet enkel de wetenschappelijke kennis omtrent deze voedingssupplementen maar ook de resultaten en conclusies van het Departement 'nutrivigilantie' van ANSES, een unieke instelling die in ons land niet bestaat en enigszins vergelijkbaar is met de 'farmacovigilantie' die bij ons beter bekend is. Dit rapport bevat eveneens interessante conclusies en aanbevelingen voor het grote publiek, de gezondheidswerkers en de politieke verantwoordelijken voor de volksgezondheid.

Onder deze omstandigheden werd besloten het werk, dat al is uitgevoerd door andere experten en Autoriteiten, niet te herhalen maar deze gegevens zo veel mogelijk te actualiseren met de resultaten van recent wetenschappelijk onderzoek over het nut en de veiligheid van deze producten. Dit werd aangevuld met een beschrijving van de huidige situatie in België in samenwerking met verschillende verantwoordelijken binnen de ministeriële overheidsdiensten voor volksgezondheid. Tot besluit worden praktische aanbevelingen opgesteld om de problematiek aan te pakken met als doel de volksgezondheid te beschermen.

II CONCLUSIE EN AANBEVELINGEN

II.1 SYNTHESE EN CONCLUSIES

Statuut van preparaten op basis van rodegistrijst in België

Door notificatie aan de administratie bevoegd voor voedingssupplementen in België, kan aan deze producten het statuut van voedingssupplement worden toegekend. Het statuut van 'nieuw voedsel ingrediënt' (*novel food ingredient*) is voor sommige van deze producten vroeger geweigerd.

Variabiliteit van de samenstelling van producten op basis van rodegistrijst en ontbreken van een gestandaardiseerde methode van dosering

De producten die in België genotificeerd zijn, bevatten een erg wisselende hoeveelheid monacoline K, het actieve bestanddeel verantwoordelijk voor het hypolipemiërend effect. Deze situatie, vergelijkbaar met die in andere landen, is sinds de aanbeveling van EFSA met betrekking tot de gezondheidsbewering die voorwaardelijk aan deze producten werd toegekend niet verbeterd. Er bestaat ook geen gestandaardiseerde methode om de dosis aan monacoline K te meten (een nieuwe techniek werd echter recent op punt gesteld), noch om de dosis te meten van andere monacolines en van andere actieve bestanddelen die deze producten bevatten.

Aanwezigheid van een cholesterolverlagend bestanddeel in rodegistrijst

Monacoline K is een natuurlijk statine met eigenschappen die vergelijkbaar zijn met die van statines die als cholesterolverlagende geneesmiddelen worden gebruikt. Monacoline K is als geneesmiddel gecommercialiseerd onder de naam lovastatine in meerdere Europese en Noord-Amerikaanse landen, maar niet in België ; het is aldaar beschikbaar onder de vorm van comprimés aan 10, 20, 40 en 60 mg. De hoeveelheid lovastatine in de preparaten op basis van rodegistrijst die in België beschikbaar zijn, varieert naargelang de merken van 3 tot 30 mg per dagdosis.

Aanwezigheid in rodegistrijst van bestanddelen die bijwerkingen kunnen veroorzaken

Aangezien rodegistrijst monacolines bevat (in het bijzonder monacoline K, een equivalent van lovastatine) gaat de toediening ervan gepaard met dezelfde bijwerkingen die kunnen optreden bij patiënten die met statines behandeld worden. De voornaamste toxiciteit is musculair van aard met een risico op nierinsufficiëntie in geval van rhabdomyolyse. Dit risico kan belangrijk zijn bij gelijktijdige toediening van meerdere geneesmiddelen die het effect van statines versterken, in het bijzonder sommige vaak gebruikte producten zoals bepaalde antibiotica van de klasse van de macroliden. Functionele spijsverteringsstoornissen zijn frequent, maar levertoxiciteit is relatief zeldzaam.

Daarenboven zijn bepaalde producten op basis van rodegistrijst die citrinine bevatten (een mycotoxine dat in verschillende plantaardige soorten kan voorkomen) in verband gebracht met een soms ernstige lever- en niertoxiciteit. Een recente verordening van de Europese Commissie (212/2014 van 6 maart 2014) heeft betrekking op de maximale gehalten aan citrinine in deze bereidingen.

Verschillende Gezondheidsraden (waaronder ANSES, EFSA, BCFI) raden aan om ongewenste effecten van nabij te laten opvolgen door goed geïnformeerde artsen en om personen die gebruik maken van producten op basis van rodegistrijst correct te informeren. In een recent overzichtsartikel over het onderwerp en gericht aan de praktiserende artsen komt men tot dezelfde conclusies (Burke, 2015).

Tegenaanwijzingen voor het gebruik van producten op basis van rodegistrijst

In de bevolking zijn er verschillende groepen te identificeren die ernstige bijwerkingen kunnen ondervinden ten gevolge van het gebruik van producten op basis van rodegistrijst : zwangere vrouwen, personen met aandoeningen van de lever, nieren of spieren, personen ouder dan 70 jaar, kinderen en adolescenten, personen die geneesmiddelen nemen die kunnen interageren, personen die intolerant zijn voor statines (NB : rodegistrijst kan ook intolerantie veroorzaken).

Dezelfde Gezondheidsraden en de reeds vermelde auteur (Burke, 2015) raden aan om personen die gebruik willen maken van producten op basis van rodegistrijst eerst te laten onderzoeken door goed geïnformeerde artsen.

II.2 AANBEVELINGEN

Gezien deze conclusies en in het belang van de volksgezondheid raadt de HGR aan om de commercialisering van producten op basis van rodegistrijst als voedingssupplement gewoonweg te verbieden.

Aangezien deze producten meerdere kenmerken vertonen die gelijk te stellen zijn aan die van geneesmiddelen (ze zijn zowel geneesmiddel op basis van hun functie als geneesmiddel op basis van hun voorstelling), stelt de HGR voor deze preparaten te onderwerpen aan de evaluatie van het FAGG dat een toelating kan geven om ze op een correcte manier op de markt te brengen. Het statuut van 'geneesmiddel' zou de beste garantie zijn wat betreft samenstelling, therapeutische werkzaamheid en veiligheid.

In afwachting van dergelijke maatregelen, of in geval die om bepaalde imperatieve redenen (economische, wettelijke of andere) niet kunnen worden genomen, beveelt de HGR aan :

- dat meer aandacht wordt besteed door de bevoegde instanties aan de samenstelling van deze producten teneinde diegene uit te sluiten die niet voldoen aan kwalitatieve en kwantitatieve normen (die trouwens nog meer precies moeten worden vastgelegd). Het is ook wenselijk dat dergelijke producten bijsluiters zouden bevatten die overeenkomen met nog vast te leggen specificaties.
- dat dergelijke producten slechts gebruikt worden op medisch advies waarbij rekening wordt gehouden met volgende voorwaarden :
 - o Realisatie van een globale medische aanpak (inclusief niet-medicamenteus) van dyslipidemieën (waaronder de hypercholesterolemie). Een regelmatige medische opvolging is derhalve noodzakelijk.
 - o Aandacht voor en rekening houden met eventuele contra-indicaties (inclusief medicamenteus) waarvoor gepaste onderzoeken nodig zijn (lever-, nier- en spierfunctie).

- Afleveren van informatie met betrekking tot het gebruik van deze producten en tot mogelijke bijwerkingen en dit in samenwerking met andere gezondheidswerkers (waaronder de apothekers).
- dat de vrije aflevering ervan (via winkels voor dieet- of natuurproducten, via internet, enz.) verboden zou worden. De aflevering zou voorbehouden moeten worden aan farmaceutische officina's, open voor het publiek, waar gepaste adviezen kunnen worden verstrekt en een opvolging kan worden voorzien.
- dat potentiële gebruikers van deze producten worden gewaarschuwd aan de hand van actieve informatie (affiches, geschreven of audiovisuele pers, enz.).

Tenslotte, en hoewel dit buiten het kader van het huidige advies valt, wenst de HGR de aandacht van de politieke en administratieve verantwoordelijken te vestigen op het feit dat rodegistrijst geen uniek geval is maar dat er meerdere substanties, producten en voedingssupplementen op de Belgische markt zijn die eigenlijk onder de regelgeving van geneesmiddelen zouden moeten vallen. In het belang van de volksgezondheid is een gepaste aanpak daarvan noodzakelijk.

Sleutelwoorden en MeSH *descriptive terms*²

Mesh terms*	Keywords	Sleutelwoorden	Mots clés	Schlüsselwörter
"Food supplement"	Food supplement	Voedingssupplement	Complément alimentaire	Nahrungsergänzungsmittel
"Food safety"	Food safety	Voedselveiligheid	Innocuité alimentaire	Lebensmittelsicherheit
"Nutritional requirements"	Nutritional requirements	Voedingsbehoeften	Besoins nutritionnels	Ernährungsanforderungen
"Nutrition policy"	Nutrition policy	Voedingsbeleid	Politique nutritionnelle	Ernährungspolitik
"Legislation, Food"	Legislation, Food	Wetgeving, voedsel	Législation, nutrition	Gesetzgebung
"Red yeast rice"	Red yeast rice	Rodegistrijst	Levure riz rouge	
	<i>Monascus purpureus</i>	<i>Monascus purpureus</i>	<i>Monascus purpureus</i>	<i>Monascus purpureus</i>
"Monacolin K"	Monacolin K	Monacoline K	Monacoline K	
	Hyperlipidemia			
	Lovastatine	Lovastatine	Lovastatine	Lovastatine

MeSH (Medical Subject Headings) is de thesaurus van de NLM (National Library of Medicine) met gecontroleerde trefwoorden die worden gebruikt voor het indexereren van artikelen voor PubMed <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/mesh>.

² De Raad wenst te verduidelijken dat de MeSH-termen en sleutelwoorden worden gebruikt voor referentiedoeleinden en een snelle definitie van de scope van het advies. Voor nadere inlichtingen kunt u het hoofdstuk "methodologie" raadplegen.

III METHODOLOGIE

Na analyse van de vraag hebben het College, de voorzitter van het domein Voeding en Gezondheid, Voedselveiligheid inbegrepen (VGVV) en de voorzitter van de *ad hoc* werkgroep de nodige expertises bepaald. Op basis hiervan werd binnen het domein VGVV een *ad-hoc* werkgroep samengesteld met deskundigen in de volgende disciplines: inwendige ziekten, preventieve gezondheidszorg, volksgezondheid, humane voeding, voedingswetenschappen, epidemiologie, farmacognosie, bromatologie, therapeutische chemie, industriële microbiologie, voedingstechnologie, chemische residu's en contaminanten. De experts van de *ad hoc* werkgroep hebben een algemene en een *ad hoc* belangenverklaring ingevuld en de Commissie voor Deontologie heeft het potentieel risico op belangenconflicten beoordeeld.

Het advies berust voornamelijk op het rapport van ANSES (2014), aangevuld met een overzicht van de recente wetenschappelijke literatuur, zowel uit wetenschappelijke tijdschriften als uit rapporten van nationale en internationale organisaties die in deze materie bevoegd zijn (*peer-reviewed*), alsook op het oordeel van de experts.

Na goedkeuring van het advies door de *ad hoc* werkgroep en door de permanente werkgroep bevoegd voor het domein VGVV werd het advies tenslotte gevalideerd door het College.

IV UITWERKING EN ARGUMENTATIE

Lijst van de gebruikte afkortingen

ANSES	<i>Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail</i>
AUC	<i>Area Under the Curve</i> – oppervlakte onder de curve van plasmaconcentraties
BCGH	Belgisch Centrum voor Geneesmiddelenbewaking
BCFI	Belgisch Centrum voor Farmacotherapeutische Informatie
EFSA	<i>European Food Safety Authority</i>
FAGG	Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten
FOD VVVL	Federale overheidsdienst Volksgezondheid, Veiligheid van de Voedselketen en Leefmilieu
HGR	Hoge Gezondheidsraad
IC	<i>Information Component</i>
IC025	Ondergrens van het 95% betrouwbaarheidsinterval rond het IC.
VGVV	Voeding en Gezondheid, Voedselveiligheid inbegrepen
WGO	Wereldgezondheidsorganisatie

IV.1 HUIDIG STATUUT VAN PRODUCTEN OP BASIS VAN RODEGISTRIJST IN BELGIË

De volgende informatie werd bekomen bij het Directoraat-generaal Dier, Plant en Voeding (DG4) van de Federale Overheidsdienst Volksgezondheid, Veiligheid van de Voedselketen en Leefmilieu, (FOD VVVL; Dienst Voedingsmiddelen, Dierenvoeders en Andere Consumptieproducten) dat verantwoordelijk is voor de notificatie van voedingssupplementen in België.

Korte historiek

Rodegistrijst afkomstig van *Monascus purpureus* werd in België niet gebruikt tot voor 2010, jaar waarin werd besloten dat dit product onder de vorm van pasta of poeder niet als een 'nieuw voedingsmiddel' ('*novel food*') kon worden aanzien. Tot heden zijn producten op basis van rodegistrijst nooit aanzien als 'nieuw voedingsmiddel' of '*novel food*' (zie hieronder in de rubriek 'statuut') maar worden ze aanzien als voedingssupplement.

Volgend op de publicatie in 2012 van de EU verordening 432/2012 is het aantal producten op basis van rodegistrijst toegenomen evenals de hoeveelheid gist in de producten (mediaan gehalte bedraagt 10 mg monacoline K per dagdosis volgens de gegevens in tabel 1). De gezondheidsbewering die EFSA thans toestaat luidt : "Monacoline K uit gefermenteerde rodegistrijst draagt bij tot de instandhouding van een normaal cholesterolgehalte in het bloed". De voorwaarden zijn : de bewering mag slechts worden gebruikt voor voedingsmiddelen die een dagelijkse consumptie van minstens 10 mg monacoline K uit rodegistrijst verzekeren. Verder mag de bewering enkel worden gebruikt voor zover de verbruiker geïnformeerd is dat een gunstig effect bekomen wordt door de dagelijkse inname van 10 mg monacoline K afkomstig uit producten op basis van gefermenteerde rodegistrijst.

Producten die in België zijn genotificeerd

Op het ogenblik waarop de informatie werd gegeven (4 september 2015), waren er 180 producten genotificeerd ; acht ervan waren al niet meer gecommmercialiseerd en 11 andere waren op dat ogenblik nog niet toegelaten (wegens inbreuken op de wetgeving omtrent voedingssupplementen ; deze beslissing kan wijzigen voor zover het dossier in orde wordt gesteld).

De huidige wetgeving voorziet geen grenzen voor de hoeveelheid rodegistrijst of monacoline K zodat informatie daarover niet steeds beschikbaar is. Als algemene regel geldt dat de rodegistrijst die wordt gebruikt 0,4 tot 3% monacoline K bevat. In tabel 1 wordt het gehalte aan monacoline K, zoals aangegeven door de fabrikant als maximale dagdosis, vermeld voor producten die van de bevoegde overheidsdienst in België een notificatienummer hebben ontvangen.

Tabel 1 : Gehalte aan monacoline K zoals aangegeven in genotificeerde producten

Aantal genotificeerde producten	Aangegeven Monacoline K, max gehalte (mg/d)
33	Niet gekend
1	1,0
1	1,5
1	1,6
1	1,91
1	2,4
10	3,0
3	3,6
2	4,8
1	4,875
2	5,0
2	5,25
3	6,0
1	6,25
1	8,7
4	9,0
1	9,5
7	9,6
1	9,9
2	9,99
55	10,0
3	10,05
1	10,2
1	10,26
1	10,5
2	11,0
6	12,0
2	12,8
1	14,4
2	19,98
3	20,0
1	20,04
1	21,8
1	21,84
1	27,0
1	28,0
1	28,8

De bevoegde administratie wijst er evenwel op dat de cijfers die werden medegedeeld geen weerspiegeling zijn van wat thans op de markt aanwezig is (sommige producten kunnen niet meer gecommmercialiseerd zijn) noch van de huidige verkoop in België (producten die enkel in andere landen worden gecommmercialiseerd). Verder moet worden opgemerkt dat deze situatie ook die was die in Frankrijk voor 2012 bestond en die in 2012 werd aangeklaagd door de verbruikersorganisatie in hun tijdschrift 'Que Choisir'. Op dat ogenblik bevatte 80% van de geanalyseerde producten een gehalte aan monacoline K dat duidelijk lager lag dan de 10 mg dagdosis, soms zelfs infinitesimaal laag met een spreiding die ging van 1,6 tot 5,5 mg dagdosis ; het gemiddelde van deze producten bereikte amper een derde van het vereiste minimum. Het is erg waarschijnlijk dat deze situatie

sindsdien verbeterd is maar het blijft onmogelijk dit te objectiveren op basis van de gegevens waarover de Belgische administratie beschikt.

In een recent werk dat gepubliceerd werd in het Tijdschrift voor Cardiologie heeft Laekeman (2015) een tabel weergegeven met een overzicht van producten op basis van rodegistrijs verkrijgbaar in Belgische apotheken (zie tabel 2, afkomstig uit dit artikel).

Tabel 2 : Overzicht van producten* op basis van rodegistrijs, verkrijgbaar in Belgische apotheken.

Preparaat	Samenstelling uitgedrukt als dagdosis	Toelichting
Armoliipid [®] Armoliipid Plus [®]	Monacoline K 3 mg Droog extract van <i>Haematococcus pluvialis</i> equivalent met 0,5 mg astaxanthine Polycosanolen 10 mg Foliumzuur 200 µg Co-enzym Q 10 2,0 mg Alle ingrediënten van Armoliipid + Arabische zuurbes (<i>Berberis aristata</i>) droog extract equivalent aan 85% berberine chloride of 500 mg	Deze samenstelling is de meest complexe van de beschikbare producten. De hoeveelheid monacoline K per dag ligt onder de aanbevolen dosis. De andere ingrediënten moeten de werking aanvullen. Met Armoliipid [®] en Armoliipid Plus [®] werd een open en vergelijkend klinisch onderzoek uitgevoerd. Het accent ligt meer op berberine dan op rode gistrijst (zie verder in tekst voor meer details).
Artechol [®]	Monacoline K 12 mg Lactobacillus rhamnosus Lipo 671 15,6 mg	De aanwezigheid van <i>Lactobacillus rhamnosus</i> wordt niet specifiek onderbouwd. Met Artechol [®] werd een klinische studie uitgevoerd (zie verder in de tekst voor meer details).
Arterin [®] Arterin Forte [®] Arterin Plus [®]	Monacoline K 10 mg Monacoline K 20 mg Monacoline K 10 mg Co-enzym Q10 50 mg	De preparaten leveren minstens 10 mg monacoline K per dag. Verdubbelen van de dagdosis monacoline K tot 20 mg is niet gesteund op een aangetoonde dosis-effectrelatie, maar eerder op plausibiliteit. Co-enzym Q10 wordt toegevoegd in Arterin Plus [®] . De effectieve dosis nodig voor bescherming tegen spierpijn staat niet vast.
Cholesfytol [®] Cholesfytol Plus [®]	Monacoline K 10 mg Extract van olijven (vrucht) equivalent met 5 mg hydroxytyrosol Idem als Cholesfytol, maar een equivalent van 10 mg hydroxytyrosol	Met Cholesfytol Plus [®] werd een dubbelblinde klinische studie uitgevoerd (zie tekst voor meer details).
CholixX [®]	Monacoline K 10 mg Co-enzym Q10 100 mg	Deze combinatie bevat de hoogste dosis co-enzym Q10 van de hier besproken preparaten. De effectieve dosis nodig voor bescherming tegen spierpijn staat niet vast.
Controchol [®]	Monacoline K 10 mg Extract van groene theebladeren (<i>Camellia sinensis</i> (L.) Kuntze) 400 mg: bevat 60% polyfenolen, 40% catechines (21% EGCG**).	Toevoegen van groene thee is gebaseerd op mogelijke anti-oxydatieve werking, zonder verdere evidentie.

* Preparaten in alfabetische volgorde. Deze lijst is niet limitatief. Er zijn nog preparaten buiten het farmaceutisch circuit verkrijgbaar.

** EGCG = EpiGalloCatechineGallaat

Statuut van producten op basis van rodegistrijs

Volgens de bevoegde administratie zijn 3 aspecten betrokken bij het statuut van deze preparaten :

- is dit ingrediënt nieuw ? Hebben we gegevens over het verbruik ervan, over het gebruik van dit product in de voeding ?
- maakt het product onderwerp uit van een bewering die al of niet werd aangetoond ?
- wat is het statuut van dit ingrediënt in de voedingssupplementen ?

1) Nieuw voedingsmiddel (*Novel food ingredient*)

De regels betreffende het op de markt brengen van nieuwe voedingsmiddelen werden geharmoniseerd op Europees vlak in de verordening nr. 258/97/CE van 27 januari 1997 dat betrekking heeft op nieuwe voedingsmiddelen en nieuwe voedsel ingrediënten. Nieuwe voedingsmiddelen mogen geen gevaar betekenen voor de gebruiker, hem/haar niet misleiden en geen ongunstige nutritieve effecten hebben. De term '*novel food*' of 'nieuw voedingsmiddel' wijst

op voedingsmiddelen of voedselingrediënten die voor mei 1997 niet in een significante hoeveelheid gebruikt werden in de menselijke voeding en die tot één van de volgende categorieën behoren :

- voedingsmiddelen of voedselingrediënten met een nieuwe of doelbewust gemodificeerde primaire molecuulstructuur;
- voedingsmiddelen of voedselingrediënten bestaande of geïsoleerd uit micro-organismen, schimmels of algen;
- voedingsmiddelen of voedselingrediënten bestaande of geïsoleerd uit planten of dieren, met uitzondering van voedingsmiddelen of voedselingrediënten verkregen volgens traditionele vermeerderingsmethodes die sinds lang veilig voor voedingsdoeleinden worden gebruikt;
- voedingsmiddelen en voedselingrediënten waarop een weinig gebruikt productieprocedé is toegepast, voor zover dit procedé wijzigingen in de samenstelling of structuur veroorzaakt die significant zijn voor hun voedingswaarde, metabolisme of gehalte aan ongewenste stoffen.

Rodegistrijs wordt echter niet als 'nieuw voedingsmiddel' beschouwd voor specifiek gebruik met betrekking tot voedingssupplementen. België en Italië beschikken over consumptiegegevens in voedingssupplementen.

De beslissing om het als 'niet nieuw' te aanzien in voedingssupplementen wordt hieronder weergegeven :

Monascus purpureus

"The request concerns the use of so-called 'red yeast fermented rice' in food supplements only. Red yeast fermented rice is produced by cultivating the yeast Monascus purpureus on rice. The rice is first soaked in water until the grains are fully saturated. The raw soaked rice then is steamed for the purpose of sterilizing and cooking the grains prior to inoculation. Inoculation is done by mixing either M. purpureus spores or powdered red yeast rice together with the rice that is being treated. The mix is then incubated in an environment around room temperature for 3–6 days. During this period of time, the rice should be fully cultured with M. purpureus, with each rice grain turning bright red in its core and reddish purple on the outside. The fully cultured rice is then either sold as the dried grain, or cooked and pasteurized to be sold as a wet paste, or dried and pulverized to be sold as a fine powder. According to information available to Member States competent authorities this product was used only as or in food supplements before 15 May 1997. Any other food uses of this product have to be authorized pursuant to the Novel Food Regulation."

2) Gezondheidsbeweringen

Sinds juli 2007 harmoniseert de EU verordening 1924/2006 op Europees vlak de regelgeving omtrent gezondheidsbeweringen die betrekking hebben op voedingsmiddelen. De bedoeling ervan is de verbruiker beter te beschermen maar ook het vrij verkeer van producten te bevorderen en een eerlijke concurrentie tussen de economische operatoren te verzekeren aangezien alle landen die tot de EU behoren aan dezelfde regels zijn onderworpen. Deze verordening voorziet enkele algemene principes waaraan de beweringen moeten voldoen zoals bijvoorbeeld : niet vals, bedrieglijk of dubbelzinnig zijn; berusten op aanvaardbare wetenschappelijke bewijzen; het overmatig verbruik van een bepaald voedingsmiddel niet aanmoedigen of nog : geen betrekking hebben op alcoholische dranken (meer dan 1,2% alcohol) enz.

In een bijlage bij de verordening worden nutritionele beweringen gegeven die mogen gebruikt worden op etiketten of op de publiciteit van voedingsmiddelen. Deze beweringen zijn onderworpen aan strikte gebruiksvoorwaarden. De bewering 'verminderde of lage energetische waarde' kan bijvoorbeeld maar gebruikt worden voor zover het energetisch gehalte dat bepaald is door suikers en vetten minstens 30% lager is dan in vergelijkbare producten.

Gezondheidsbeweringen worden wetenschappelijk beoordeeld door EFSA en voor hun gebruik goedgekeurd door de Europese Commissie en de lidstaten. Voor monacoline K uit gefermenteerde rodegistrijst is een bewering goedgekeurd via de EU verordening Nr 432/2012 van de Commissie van 16 mei 2012 die een lijst vaststelt van toegestane gezondheidsbeweringen voor levensmiddelen die niet over ziekterisicobeperking en de ontwikkeling en gezondheid van kinderen gaan. De toegelaten bewering luidt : 'Monacoline K uit gefermenteerde rodegistrijst draagt bij tot de instandhouding van een normaal cholesterolgehalte in het bloed'.

Deze bewering kan slechts worden gebruikt voor een voedingsmiddel dat een dagelijkse inname van 10 mg monacoline K uit rodegistrijst verzekert. De bewering mag ook enkel gebruikt worden voor zover de gebruiker geïnformeerd is dat een gunstig effect bekomen wordt door een dagelijkse inname van 10 mg monacoline K afkomstig van gefermenteerde rodegistrijst.

Er moet worden opgemerkt dat, hoewel EFSA de juistheid van beweringen beoordeelt en meteen ook de gebruiksvoorwaarden strikt vastlegt, ze de veiligheid van de producten zelf niet beoordeelt.

3) Statuut binnen de voedingssupplementen

Voedingssupplementen die 'andere substanties' bevatten (andere dan de essentiële voedingsstoffen) worden in België gereguleerd door het KB van 12 februari 2009. Dit besluit voorziet onder meer in een notificatieprocedure vooraleer het product op de markt mag komen en voorwaarden met betrekking tot etikettering en publiciteit.

Voor bepaalde andere substanties voorziet het KB van 19 februari 2009 specifieke vereisten. Het KB laat dus toe het gebruik van een specifiek actief product te reguleren binnen het kader van het gebruik van dit product in voedingssupplementen. Om dit te doen is het nodig het gehalte aan dit product vast te leggen op een niveau dat een voldoende hoge bescherming van de gebruiker verzekert. Het KB kan ook op het etiket veiligheidsvoorschriften verplichten wat betreft het gebruik van het product.

IV.2 STATUUT VAN DEZE PRODUCTEN IN ANDERE LANDEN DAN BELGIË

In Azië : rodegistrijst is een remedie die deel uitmaakt van de Chinese traditionele geneeskunde om de vertering en de bloedcirculatie te bevorderen. Enkele jaren geleden hebben Lu et al. (2008) een gunstig effect aangetoond van rodegistrijst op de totale mortaliteit en op de incidentie van cardiovasculaire ziekten. In China en Japan zijn deze producten toegelaten met voedingsdoeleinden. Hierbij moet worden opgemerkt dat de gebruikte preparaten en de bereidingswijze ervan kunnen verschillen van die in Europa.

In Noord-Amerika : sinds 1998 verbiedt de FDA in de Verenigde Staten van Amerika voedingssupplementen op basis van rodegistrijst indien ze een substraat bevatten met een cholesterolverlagende werking. In het tegengestelde geval moet de fabrikant mogelijke ongewenste effecten melden en er is geen enkele gezondheidsbewering toegelaten.

Het monacoline K in rodegistrijst wordt aanzien als een niet toegelaten geneesmiddel. Daarentegen wordt het zuivere lovastatine als een geneesmiddel aanzien. Hoewel deze aanbevelingen reeds van 2007 dateren, moet worden vastgesteld dat diverse preparaten op basis van rodegistrijst op de Amerikaanse markt beschikbaar zijn, wat een analyse verklaard, gepubliceerd in 2013, die melding maakt van diverse mogelijke problemen die de volksgezondheid kunnen schaden (Childress et al., 2013).

In Europa : voedingssupplementen op basis van rodegistrijst worden zondermeer toegelaten. Ze kunnen daarbij gebruik maken van de gezondheidsbewering zoals hoger vermeld (EFSA,2011), voor zover het dagelijks gebruik een inname van 10 mg monacoline K verzekert. Ze worden in verschillende Europese landen (waaronder België) gecommercialiseerd, maar Zwitserland heeft de commercialisatie verboden omdat ze een farmacologisch actieve substantie bevatten (ANSES, 2014). In Frankrijk worden deze producten voorwaardelijk toegelaten (de dagdosis mag 10 mg monacoline K niet overschrijden). Tenslotte moet worden opgemerkt dat lovastatine het statuut van

geneesmiddel heeft in bepaalde Europese en Noord-Amerikaanse landen (comprimés van 10, 20, 40, en 60 mg), maar niet gecommmercialiseerd is in België en Frankrijk.

IV.3 EIGENSCHAPPEN EN WETENSCHAPPELIJKE BEOORDELING

Zoals reeds hoger vermeld heeft ANSES recent een uitgebreid rapport uitgebracht over de eigenschappen van rodegistrijst en over de risico's verbonden aan het gebruik ervan in voedingssupplementen (ANSES, 2014). Het vervolg van het voorliggend advies bestaat uit een synthese hiervan waarbij punten worden hernomen die essentieel zijn voor dit werk, eventueel aangevuld door recente bevindingen die niet in het rapport van ANSES voorkomen :

Ingrediënten van rodegistrijst

Rodegistrijst is afkomstig van een microscopische unicellulaire gist (van het geslacht *Monascus*, familie der Monascaceae en klasse der Ascomycetes) gecultiveerd op gekookte rijst ; het wordt traditioneel in China gebruikt om culinaire redenen, als kleurstof in de voeding of als behandeling om de vertering en de bloedsomloop te verbeteren. Traditioneel bereid, is het afkomstig van een mengeling van verschillende soorten *Monascus* waarvan een meerderheid *Monascus purpureus* Went betreft.

Deze gisten produceren actieve bestanddelen die monacolines worden genoemd en waarvan het monacoline K de meerderheid vormt. Dit komt voor in twee vormen (als lacton of als hydroxycarbonzuur) en komt in feite overeen met een natuurlijk statine, lovastatine genaamd. Dit bestanddeel heeft dus dezelfde eigenschappen en kenmerken als statines die goed bekend zijn als cholesterol verlagende geneesmiddelen. Er zitten ook nog andere monacolines in rodegistrijst, maar die zijn niet het onderwerp geweest van grondig farmacologisch onderzoek ; gelet op de structurele gelijkheid, sluit niets uit dat ze ook significante cholesterolverlagende eigenschappen vertonen.

Rodegistrijst bevat ook nog andere componenten, waaronder verzadigde en onverzadigde vetzuren, pigmenten van het type azaphilonen, diverse andere componenten zoals mineralen en plantaardige sterolen en mogelijks citrinine (een mycotoxine dat in verschillende plantaardige soorten kan voorkomen).

Het is moeilijk om de exacte hoeveelheid aan monacolines die aanwezig zijn in voedingssupplementen te kennen (ze worden niet steeds aangegeven door de fabrikant). De bepaling ervan is niet gestandaardiseerd en er bestaat geen officiële methode om monacolines te doseren. De dosis varieert zeer sterk van het ene supplement tot het andere wat de hoger vermelde gegevens (zie tabel 1) bevestigt.

Anderzijds moet de afwezigheid van mycotoxines met precisie kunnen worden gecontroleerd.

In een recente publicatie hebben Avula et al. (2014) een gesofisticeerde chromatografische methode beschreven om verschillende monacolines en citrinine te doseren in diverse originele en gecommmercialiseerde preparaten van rodegistrijst. De hoeveelheid monacoline K aanwezig in voedingssupplementen met 600 mg rodegistrijst varieerde met een factor 40, gaande van 0,03 tot 2,18 mg monacoline K. In voedingssupplementen met 1.200 mg rodegistrijst varieerde de dosis met een factor 20 gaande van 0,22 tot 5,23 mg monacoline K. De hoeveelheid van andere monacolines was ook erg wisselend van het ene staal naar het andere.

Teneinde contaminatie te voorkomen en stabiliteit in de tijd te verzekeren moet bijzondere aandacht worden besteed aan modaliteiten van bewaring van rodegistrijst die gecommmercialiseerd wordt onder de vorm van een pasta of poeder.

Farmacologie en klinische werkzaamheid van rodegistrijs

De farmacologische werking van rodegistrijs is weinig gedocumenteerd in tegenstelling met die van klassieke statines. Onderzoek van rodegistrijs met een specifieke hoeveelheid monacoline K laat zien dat rodegistrijs het cholesterolgehalte significant kan verlagen vergeleken met een placebo (ANSES, 2014). Anderzijds zijn er geen resultaten die aantonen dat co-enzym Q10, dat in gecommercialiseerde producten vaak wordt toegevoegd aan rodegistrijs, ongewenste effecten eigen aan statines (spieraandoeningen) kan verminderen.

Een meta-analyse, die verscheen na het rapport van ANSES, heeft betrekking op 13 placebo-gerandomiseerde studies met een totaal van 804 deelnemers. Rodegistrijs had een significant effect op diverse parameters van het lipidenpatroon (totaal cholesterol, triglyceriden, LDL-cholesterol) maar niet op het HDL-cholesterol en dit zonder belangrijke neveneffecten. De auteurs onderlijnen dat meer rigoureuze studies nodig zijn alvorens rodegistrijs te kunnen aanbevelen aan patiënten met dyslipidemieën, vooral als alternatief voor statines (Li et al., 2014).

In een systematische review en meta-analyse, gepubliceerd in 2015, hebben Gerards et al. 20 studies geanalyseerd. De resultaten laten zien dat rodegistrijs (preparaten met $10,4 \pm 4,5$ mg monacoline K) een verlaging meebrengt van het LDL-cholesterol vergeleken met een placebo van dezelfde orde van grootte als statines. In de meeste studies waren gegevens omtrent veiligheid van de behandeling beperkt, maar waren lever- of nierafwijkingen niet verschillend tussen de twee groepen. De auteurs besluiten dat rodegistrijs een mogelijk alternatief is voor patiënten met dyslipidemieën die intolerant zijn aan statines, maar dat het veiligheidsprofiel van preparaten op basis van rodegistrijs onvoldoende onderzocht is en verdere studies vereist.

In een studie over het effect van het mediterraan dieet met of zonder rodegistrijs stellen de auteurs vast dat het dieet alleen het LDL-cholesterol verlaagt bij patiënten die intolerant zijn voor statines en een matig totaal cardiovasculair risico vertonen; het toevoegen van rodegistrijs (3 mg monacoline K) aan het dieet ging gepaard met een meer uitgesproken LDL-cholesterol verlaging bij die personen en bij patiënten met type 2 diabetes (Sartore et al., 2013).

In een publicatie over voedingssupplementen op basis van rodegistrijs en beschikbaar in Belgische farmaceutische officina's, geeft Laekeman (2015) resultaten weer van enkele klinische studies die met één van deze producten werden uitgevoerd en die in de wetenschappelijke literatuur beschikbaar zijn. De producten Armolipid® en Armolipid Plus® werden bestudeerd in open studies bij personen met een matige hyperlipemie. Na 10 weken tot 12 maanden werd een gunstige evolutie waargenomen van het lipiden bilan en van het lichaamsgewicht. Armolipid Plus® bevat naast andere actieve bestanddelen berberine, een alkaloid dat invloed heeft op de expressie van het PCSK9 enzym (Sola et al., 2014). Artechol® werd door huisartsen bestudeerd bij 123 patiënten met een matige hypercholesterolemie waarvan sommige reeds ongewenste effecten hadden ondervonden van statines. Na 6 weken behandeling werd een verlaging van het LDL-cholesterol waargenomen (Descamps et al., 2012). Tenslotte werd Cholesfytol Plus® bestudeerd in een placebo-gecontroleerde studie aan de Universiteit Antwerpen (in associatie met olijfolie) in een groep van 50 patiënten met het metabolisch syndroom. Na 8 weken werd een invloed waargenomen op LDL-cholesterol, totaal cholesterol, triglyceriden en op geoxideerd LDL (Verhoeven et al., 2015). De auteurs wijzen er op dat ongewenste effecten t.g.v. dit product nog zorgvuldiger moeten worden onderzocht en dat personen die er mee zouden behandeld worden, geïnformeerd moeten zijn over mogelijke nevenwerkingen.

Wat mogelijke interacties met o.m. geneesmiddelen betreft, is rodegistrijs, net als andere statines, een inhibitor van diverse isovormen van het cytochroom P450 (1A2 en 2C19) en van het glycoproteïne P (P-gp), wat een risico betekent voor interacties met andere geneesmiddelen die door deze enzymen gemetaboliseerd worden. Daarenboven wijst dit er op dat inhibitoren van deze cytochromen of van het P-gp de plasmaconcentratie van monacolines kunnen verhogen. Er zou

geen farmacokinetische interactie bestaan met pompelmoessap (dat een interactie vertoont met de isovorm 3A4 van het cytochroom P450).

Toxicologie van rodegistriest

De enige beschikbare preklinische toxicologische studies bij het proefdier betreffen niet rodegistriest maar lovastatine (ANSES, 2014). Hoge dosissen (meer dan 100 mg/kg/d) lagen aan de basis van organische letsels in de lever, nieren, maag, spieren, centraal zenuwstelsel, ogen of nog de voortplantingsorganen. Er is ook melding gemaakt van de ontwikkeling van tumoren en van een risico voor het nageslacht. Daarenboven vertoont citrinine ook een beschreven toxiciteit bij het proefdier (ANSES, 2014).

Notificatie van ongewenste effecten en van contra-indicaties

Zoals reeds eerder vermeld, beschikt Frankrijk sinds 2009 over een dienst van 'nutrivi-gilantie' die de notificatie toelaat van bijwerkingen die worden waargenomen bij het toedienen van voedingssupplementen. Op 4 jaar tijd zijn er 30 rapporten ontvangen met betrekking tot rodegistriest waarvan de mogelijke oorzaak is kunnen onderzocht worden (ANSES, 2014). De ongewenste effecten die werden aangegeven hebben vooral betrekking op de spieren (spierpijn, krampen, gewrichtspijn, verhoging van het creatine fosfokinase, rhabdomyolyse) op de lever (verhoging van de transaminasen) en op allergische, dermatologische (syndroom van Stevens-Johnson) en gastro-intestinale (colitis) reacties (ANSES, 2014 ; Prescrire, 2015).

In Italië, waar men over een gelijkaardig systeem beschikt, zijn ook effecten gerapporteerd, vooral van musculaire, digestieve, hepatische en hematologische aard (ANSES, 2014). In de wetenschappelijke literatuur zijn ook geïsoleerde gevallen van effecten van rodegistriest gerapporteerd van hetzelfde type (ANSES, 2014). Ze gelijken op die van statines. Tenslotte zijn effecten gerapporteerd op basis van klinische studies, die evenwel nog zeer beperkt zijn. In de overzichten die in 2006 en in 2012 zijn gepubliceerd, zijn de meest frequente ongewenste bijwerkingen vertigo, spijsverteringsstoornissen en stoornissen van lever en spieren (ANSES, 2014), maar deze studies zijn meestal weinig rigoreus of onvolledig.

Anderzijds, zijn er omtrent statines heel wat gegevens van geneesmiddelenbewaking. Statines zijn verantwoordelijk voor allerlei effecten van wisselende ernst, waaronder spieraantasting (spierpijn, al dan niet met een stijging van het creatine fosfokinase) dat optreedt bij 10 tot 20% van de behandelde patiënten en omkeerbaar is bij het stoppen van de behandeling. Rhabdomyolyse is veel minder frequent (0,3 gevallen per 10.000 behandelde patiënten) maar dit kan zeer ernstig zijn, zelfs met fatale afloop. In een recent rapport van de European Atherosclerosis Society wordt in detail een stand van zaken opgemaakt van spiersymptomen in associatie met het innemen van statines (Stroes et al., 2015). Leveraantasting wordt ook gerapporteerd. In het rapport van ANSES (2014) wordt de fysiopathologische basis van deze bijwerkingen in detail besproken, evenals de bevolkingsgroepen die aan deze risico's blootstaan en bij wie statines eventueel een contra-indicatie vormen : vrouwen tijdens de zwangerschap of borstvoedingsperiode, patiënten die reeds eerder spierklachten hebben ontwikkeld op basis van statines of die andere voorbeschikkende ziektes hebben (nierafwijkingen, spierziekten, niet behandelde hypothyreose, enz.). In het rapport worden ook risicosituaties beschreven (meerdere risico's op interactie met geneesmiddelen, inname van pompelmoessap en van alcohol, fysieke activiteit) en bevolkingsgroepen met een verhoogde gevoeligheid (ouderen, kinderen en adolescenten met een familiale hypercholesterolemie, dragers van genetische polymorfismen).

Voor België is op vraag van de HGR informatie verstrekt door het Belgisch Centrum voor Geneesmiddelenbewaking (BCGH) van het FAGG. Volgens onze correspondenten is rodegistriest thans beschikbaar onder het statuut van voedingssupplement. Deze producten vallen onder de verantwoordelijkheid van het Directoraat-generaal Dier, Plant en Voeding (DG4) van de FOD VVVL, dat de notificatiedossiers behandelt van alle producten die onder dit statuut vallen.

Steeds volgens het BCGH bevatten producten op basis van rodegistrijs monacolines waarvan sommige een chemische structuur hebben die dicht staat bij die van statines, zoals het lovastatine (niet als geneesmiddel gecommmercialiseerd in België, maar wel in de Verenigde Staten, Canada, Duitsland, Oostenrijk, Spanje, Portugal en Griekenland). Gelet op een bepaalde bezorgdheid omtrent het gebruik van rodegistrijs en van monacoline K, herhaalt ANSES (Frankrijk) regelmatig op zijn website voorzorgsmaatregelen die genomen moeten worden bij het gebruik ervan (<https://www.anses.fr/fr/content/compl%C3%A9ments-alimentaires-%C3%A0-base-de-levure-de-riz-rouge-0>). De voornaamste bezorgdheid bij het gebruik van dergelijke producten is het risico op ongewenste effecten op spieren en lever (Prescrire, 2015) en de risico's op interactie met geneesmiddelen. Lovastatine is immers een substraat van het CYP3A4 waarvan een farmacokinetisch kenmerk, zoals de 'oppervlakte onder de concentratie-tijd curve' ('*Area Under the Curve*', AUC), met een factor 5 kan worden vermenigvuldigd bij het gelijktijdig innemen van inhibitoren van het CYP3A4. Andere auteurs zijn op dit vlak meer geruststellend omtrent het gebruik van rodegistrijs, maar wijzen toch ook op het gebrek aan gegevens over de veiligheid (Gerards et al., 2015).

Een onderzoek van de gegevensbank van de WGO « VigiBase » uitgevoerd door het BCGH van het FAGG op 9 november 2015 heeft 70 rapporten opgeleverd over ongewenste effecten geassocieerd met de inname van de actieve substantie « *Monascus purpureus* » (NB : op vraag van de WGO moet worden vermeld dat de informatie bekomen uit deze gegevens niet homogeen is, althans niet wat de oorsprong van de gevallen betreft of wat de kans betreft dat het product het ongewenste effect heeft veroorzaakt ; deze informatie vertegenwoordigt de opinie van de WGO niet). De eerste rapporten dateren van 2002 en zijn afkomstig uit de Verenigde Staten van Amerika ; het eerste Europees rapport van 2010 komt uit Nederland. De 70 rapporten maken melding van 126 gevallen van diverse ongewenste effecten. Op basis van de informatie die in deze gegevensbank werd aangeleverd, zijn er twee statistische gegevens die een indicatie kunnen geven over een bestaande correlatie tussen de actieve substantie en de ongewenste effecten. Het betreft de 'IC' (*Information Component*) en de 'IC025' (overeenkomend met de ondergrens van het 95% betrouwbaarheidsinterval rond de IC).

Volgens elk van deze gegevens, de IC en de IC025, is het resultaat positief : dit betekent dat de combinatie 'actieve substantie - ongewenst effect' meer wordt waargenomen dan statistisch verwacht wordt, rekening houdend met het totale aantal ontvangen meldingen in de gegevensbank omtrent de actieve substantie en het ongewenst effect :

- Myalgie
- Verhoogd bloedcholesterol
- Spierkrampen
- Rhabdomyolyse
- Pijn op de borst
- Verminderde inspanningstolerantie
- Exostose
- Pijn in de ledematen
- Verlamming
- Bewegingsbeperking
- Cataract
- Verminderd gezichtsvermogen
- Verhoogd serum creatine fosfokinase

Deze gegevens worden hier enkel ter informatie gegeven ; enkel een wetenschappelijke evaluatie, geval per geval, van wat in de gegevensbank werd ingebracht, zou kunnen toelaten om een bestaand oorzakelijk verband met de vermelde ongewenste effecten aan te tonen.

In juni 2014 heeft het Belgisch Centrum voor Farmacotherapeutische Informatie (BCFI) in de Folia Farmacotherapeutica een bericht gepubliceerd omtrent geneesmiddelenbewaking dat betrekking heeft op rodegistrijs en dat eraan herinnert dat preparaten op basis van rodegistrijs, hoewel

'natuurlijk', niet noodzakelijkerwijze 'onschadelijk' zijn
(<http://www.cbip.be/Folia/index.cfm?FoliaWelk=F41F06F&keyword=levure>).

Tenslotte hebben de gegevens van de Franse dienst voor geneesmiddelenbewaking het voorwerp uitgemaakt van een recente wetenschappelijke publicatie (Philibert et al., 2015). Gevallen van spieraantasting waarbij rodegistriest is betrokken, werden gerapporteerd in de nationale databank (6 gevallen) en in de literatuur (9 gevallen). Daarbij waren er 9 gevallen met een verhoging van het creatine fosfokinase, 3 gevallen van rhabdomyolyse en 2 gevallen van myalgie.

V REFERENTIES

- ANSES - Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail. (2014). Avis de l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail relatif aux risques liés à la présence de « levure de riz rouge » dans les compléments alimentaires. Avis saisine n° 2012-SA-0228. (<https://www.anses.fr/fr/content/avis-de-l%E2%80%99anses-relatif-aux-risques-li%C3%A9s-%C3%A0-la-pr%C3%A9sence-de-%C2%AB-levure-de-riz-rouge-%C2%BB-dans-les>)
- Avula B, Cohen P, Wang Y, Sagi S, Feng W, Wang M, Zweigenbaum J Shuangcheng M et Kahn I. Chemical profiling and quantification of monacolins and citrinin in red yeast rice commercial raw materials and dietary supplements using liquid chromatography-accurate QToF mass spectrometry: Chemometrics application. *J Pharm Biomed Anal* 2014; 100:243-253.
- Burke F. Red yeast rice for the treatment of dyslipidemia. *Curr Atheroscler Rep* 2015; 17:22-27.
- Childress L, Gay A, Zargar A et Ito M. Review of red yeast rice content and current food and drug administration oversight. *J Clin Lipidol* 2013; 7:177-122.
- Descamps O. et al. De la levure rouge de riz pour contrôler l'hypercholestéromie? *Louvain Med* 2012; 131: 166-176.
- Gerards MC, Terlou R, Yu H, Koks C et Gerdes V. Traditional Chinese lipid-lowering agent red yeast rice results in significant LDL reduction but safety is uncertain - a systematic review and meta-analysis. *Atherosclerosis* 2015; 240(2):415-423.
- Laekeman G. Rode gist in de lift. *Tijdschrift voor cardiologie* 2015; 27(4):205-209.
- Li Y, Jiang L, Jia Z, Xin W, Yang S, Yang Q et Wang L. A meta-analysis of red yeast rice : an effective and relatively safe alternative approach for dyslipidemia. *Plos One* 2014; 9(6), e98611:1-10.
- Lu Z, Kou W, Du B, Wu Y, Zhao S, Brusco O, Morgan J et Capuzzi D. Effect of Xuiezhikang, an extract from red yeast chinese rice, on coronary events in a Chinese population with previous myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2008 ; 101:1689-1693.
- Philibert C, Bres V, Jean-Pastor MJ, Guy C, Lebrun-Vignes B, Robin P, Pinzani V et Hilaire-Buys D. Atteintes musculaires et levure de riz rouge : analyse des données de base nationale de pharmacovigilance et revue de la littérature. *Thérapie* 2015. <http://dx.doi.org/10.2515/therapie/2015053>.
- Prescrire. Levure de riz rouge : troubles musculaires et hépatiques. *La Revue Prescrire* 2015 ; Tome 35, N°375, p18.
- Sartore G, Burlina S, Ragazzi E, Ferrareso S, Valentini R et Lapolla A. Mediterranean diet and red yeast rice supplementation for the management of hyperlipidemia in statin-intolerant patients with or without type-2 diabetes. *Evidence-based complementary and alternative medicine* 2013; Article ID 743473, 7 pages.
- Sola R, Valis R, Puzo J, Calabuig J, Brea A, Pedret A, Morina D, Villar J, Millan J et Anguera A. Effects of Poly-Bioactive Compounds on lipid profile and body weight in a moderately hypercholesterolemic population with low cardio-vascular disease risk: a multicenter randomized trial. *Plos one* 2014; 9(8), 101978:1-10.
- Stroes E et al.. Statin-associated muscles symptoms: Impact on statin therapy - European Atherosclerosis Society consensus panel statement on assessment, aetiology and management. *Eur Heart J* 2015; 36:1012-1022.
- Verhoeven V, Van der Auwera A, Van Gaal L, Remmen R, Apers S, Stalpart M, Wens J et Hermans N.. Can red yeast rice and olive extract improve lipid profile and cardiovascular risk in metabolic syndrome ? : a double blind, placebo controlled randomized trial. *BMC, Complementary and Alternative Medicine* 2015; 15:52. DOI 10.1186/s129-06-015-0576-9.

VI SAMENSTELLING VAN DE WERKGROEP

De samenstelling van het Bureau en het College alsook de lijst met de bij KB benoemde experten is beschikbaar op de website van de HGR: [samenstelling en werking](#).

Al de experten hebben **op persoonlijke titel** aan de werkgroep deelgenomen. Hun algemene belangenverklaringen alsook die van de leden van het Bureau en het College kunnen worden geraadpleegd op de website van de HGR ([belangenconflicten](#)).

De volgende experten hebben hun medewerking verleend bij het opstellen en goedkeuren van het advies ; de werkgroep werd voorgezeten door **Jean NEVE** en het wetenschappelijk secretariaat werd verzekerd door **Michèle ULENS** en **Anouck WITTERS**.

COGAN Elie DE BACKER Guy	Inwendige ziekten Preventieve geneeskunde, volksgezondheid, epidemiologie	ULB-CHU Erasme UGent
DESTAIN Jacqueline	Industriële microbiologie, technologie	ULg- Gembloux Agro- Bio-Tech
NEVE Jean	Therapeutische chemie en voedingswetenschappen	ULB
SOUARD Florence STEVIENY Caroline	Farmacognosie Farmacognosie, bromatologie en humane voeding	UJF Grenoble, France ULB

De permanente werkgroep verantwoordelijk voor het domein VGVV heeft het advies goedgekeurd. De permanente werkgroep werd voorgezeten door **Guy DE BACKER** en het wetenschappelijk secretariaat werd verzekerd door Michèle ULENS en Anouck WITTERS.

ANDJELKOVIC Mirjana	Chemische residuen en contaminanten	WIV
DE BACKER Guy	Preventieve geneeskunde, volksgezondheid, epidemiologie	UGent
DESTAIN Jacqueline	Industriële microbiologie, technologie	ULg- Gembloux Agro- Bio-Tech
MAINDIAUX Véronique MAGHUIN-ROGISTER Guy NEVE Jean	Voeding en dieetleer Levensmiddelenanalyse Therapeutische chemie en voedingswetenschappen	Instituut Paul Lambin ULg ULB
PENNINCKX Michel	Endocrinologie, toxicologie, biotechnologie	ULB
PUSSEMIER Luc	Residuen en contaminanten, chemische risico's	CODA
VAN DE WIELE Tom	Microbiële technologie, contaminanten	UGent
VAN LOCO Joris	Chemie, contaminanten	WIV

Volgende administraties en/of ministeriële kabinetten werden gehoord :

BERTHOT Carl	Voedingsmiddelen en -supplementen	FOD VVVL, DG 4
DE BUCK Philippe	Inspectie en vergunningen	FAGG
DE CLOCK Dominique	Voedingssupplementen	FOD VVVL, DG 4
HAMDANI Jamila	Geneesmiddelenbewaking	FAGG
LESCRAINIER Cecile	Geneesmiddelenbewaking	FAGG

Over de Hoge Gezondheidsraad (HGR)

De Hoge Gezondheidsraad is een federaal adviesorgaan waarvan de FOD Volksgezondheid, Veiligheid van de Voedselketen en Leefmilieu het secretariaat verzekert. Hij werd opgericht in 1849 en geeft wetenschappelijke adviezen i.v.m. de volksgezondheid aan de ministers van Volksgezondheid en van Leefmilieu, aan hun administraties en aan enkele agentschappen. Hij doet dit op vraag of op eigen initiatief. De HGR probeert het beleid inzake volksgezondheid de weg te wijzen op basis van de recentste wetenschappelijke kennis.

Naast een intern secretariaat van een 25-tal medewerkers, doet de Raad beroep op een uitgebreid netwerk van meer dan 500 experts (universiteitsprofessoren, medewerkers van wetenschappelijke instellingen, praktijkbeoefenaars, enz.), waarvan er 300 tot expert van de Raad zijn benoemd bij KB; de experts komen in multidisciplinaire werkgroepen samen om de adviezen uit te werken.

Als officieel orgaan vindt de Hoge Gezondheidsraad het van fundamenteel belang de neutraliteit en onpartijdigheid te garanderen van de wetenschappelijke adviezen die hij aflevert. Daartoe heeft hij zich voorzien van een structuur, regels en procedures die toelaten doeltreffend tegemoet te komen aan deze behoeften bij iedere stap van het tot stand komen van de adviezen. De sleutelmomenten hierin zijn de voorafgaande analyse van de aanvraag, de aanduiding van de deskundigen voor de werkgroepen, het instellen van een systeem van beheer van mogelijke belangenconflicten (gebaseerd op belangenverklaringen, onderzoek van mogelijke belangenconflicten en een Commissie voor Deontologie) en de uiteindelijke validatie van de adviezen door het College (eindbeslissingsorgaan van de HGR, samengesteld uit 40 leden van de pool van benoemde experts). Dit coherent geheel moet toelaten adviezen af te leveren die gesteund zijn op de hoogst mogelijke beschikbare wetenschappelijke expertise binnen de grootst mogelijke onpartijdigheid.

Na validatie door het College worden de adviezen overgemaakt aan de aanvrager en aan de minister van Volksgezondheid en worden ze gepubliceerd op de website (www.hgr-css.be). Daarnaast wordt een aantal onder hen gecommuniceerd naar de pers en naar bepaalde doelgroepen (beroepsbeoefenaars in de gezondheidssector, universiteiten, politiek, consumentenorganisaties, enz.).

Indien u op de hoogte wilt blijven van de activiteiten en publicaties van de HGR kunt u een mail sturen naar info.hgr-css@health.belgium.be.