



Bundesamt für
Verbraucherschutz und
Lebensmittelsicherheit

Bundesinstitut
für Arzneimittel
und Medizinprodukte

Stellungnahme der Gemeinsamen Expertenkommission BVL/BfArM

Einstufung von Rotschimmelreisprodukten (02/2016)



Mit Verordnung (EU) 2022/860 der Kommission vom 1. Juni 2022 wurden Monacoline aus Rotschimmelreis in Teil B (Stoffe, deren Verwendung eingeschränkt ist) des Anhangs III der Verordnung (EG) Nr. 1925/2006 aufgenommen. Folgende Einschränkungen gelten:

Einzelportionen des Erzeugnisses für den täglichen Verzehr müssen weniger als 3 mg Monacoline aus Rotschimmelreis enthalten.

Zudem sind weitere Anforderungen an die Kennzeichnung einzuhalten, insbesondere sind verschiedene Warnhinweise verpflichtend anzubringen.

Thematischer Überblick

Rotschimmelreis ist ein Fermentationsprodukt von gewöhnlichem Reis mit bestimmten Schimmelpilzstämmen der Gattung *Monascus*. Während der Fermentation entstehen u. a. rote Farbstoffe und verschiedene potenziell pharmakologisch und/oder toxikologisch wirksame Inhaltsstoffe wie Monacoline.

Rotschimmelreis gehört zur traditionellen chinesischen Nahrung und Medizin. Er wird in Asien seit mehr als tausend Jahren, sowohl zur Behandlung gastrointestinaler und kardiovaskulärer Beschwerden als auch zum Färben, Aromatisieren und Konservieren von Lebensmitteln eingesetzt. Rotschimmelreis enthält unter anderem Monakolin K, welches den Cholesterinspiegel senken kann.

Anders als in Asien ist in Europa eine Verwendung von Rotschimmelreis in üblichen Lebensmitteln nicht bekannt. Rotschimmelreisprodukte werden in verschiedenen Dosierungen als Nahrungsergänzungsmittel angeboten.

Monakolin K in Rotschimmelreisprodukten ist identisch mit dem Wirkstoff Lovastatin, der in zugelassenen Fertigarzneimitteln gegen Hypercholesterinämie enthalten ist. Demnach können Zubereitungen mit rot-fermentiertem Reis ab einer bestimmten Dosierung und Konzentration an Monakolin K die gleiche pharmakologische Wirkung entfalten wie arzneiliche Zubereitungen mit Lovastatin.

Monakolin K selbst kann allerdings auch zahlreiche unerwünschte Wirkungen hervorrufen wie Schädigungen der Skelettmuskulatur (Rhabdomyolyse) und der Leber.

Für Hersteller und Überwachungsbehörden der Länder ergeben sich oftmals Schwierigkeiten bei der Beurteilung der Abgrenzung und Verkehrsfähigkeit von Produkten, die als Nahrungsergänzungsmittel vertrieben werden. Je nach Dosierung, Aufmachung oder Auslobung werden diese als Lebensmittel oder als Arzneimittel eingestuft. Bei der Beurteilung der Verkehrsfähigkeit von Rotschimmelreisprodukten spielen die möglichen Gesundheitsrisiken und die möglichen pharmakologischen Wirkungen von Monakolin K und anderen Inhaltsstoffen eine Rolle.

Die Gemeinsame Expertenkommission des Bundesamtes für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit (BVL) und des Bundesinstitutes für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) hat vor diesem Hintergrund Informationen zu Monakolin-K-haltigen Produkten, insbesondere zur deren toxikologischer und pharmakologischer Wirkung zusammengetragen. Es wurden die verschiedenen Wirkungen im Körper in Abhängigkeit von der Dosierung betrachtet. Auf dieser Grundlage hat die Expertenkommission nun eine Monakolin-K-Dosis von 5 mg pro Tag ermittelt, ab der man von einer nach dem aktuellen Erkenntnisstand belegten, nennenswerten pharmakologischen Wirkung ausgehen kann.

Dem steht auch nicht entgegen, dass für Monakolin K in der EU eine gesundheitsbezogene Angabe zu Nahrungsergänzungsmitteln mit Rotschimmelreis: „Monakolin K aus Rotschimmelreis trägt zur Aufrechterhaltung eines normalen Cholesterinspiegels im Blut bei“ zugelassen wurde. Einschränkung gilt dies aber nur ab einer Konzentration von 10 mg Monakolin K pro Tag. Diese darf nur verwendet werden, wenn das Produkt mit dem Stoff im betreffenden Mitgliedstaat der EU auch als Lebensmittel eingestuft wurde.

Denn es ist zu beachten, dass die Zulassung der gesundheitsbezogenen Werbeangabe (Health Claim) für Rotschimmelreis-Produkte nicht gleichbedeutend mit einer Einstufung solcher Produkte als Lebensmittel ist. Die Listung in der Verordnung (EU) Nr. 432/2012 hat somit keinen Einfluss auf die Einstufung als Funktionsarzneimittel oder Lebensmittel.

Die Gemeinsame Expertenkommission besteht u. a. aus anerkannten, behördenexternen Wissenschaftlern, die in ihren Entscheidungen unabhängig sind. Die Geschäftsstelle wird gemeinsam vom BVL und BfArM geleitet.

Kontakt

Geschäftsstelle der Gemeinsamen Expertenkommission:

Bundesamt für Verbraucherschutz
und Lebensmittelsicherheit (BVL)

Referat 101

Mauerstraße 39-42

10117 Berlin

E-Mail: expertenkommission@bvl.bund.de

Postverkehr bitte nur an das BVL

Bundesinstitut für Arzneimittel und
Medizinprodukte (BfArM)

Validierung

Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3

53175 Bonn

E-Mail: expertenkommission@bfarm.de

Weitere Informationen zur Gemeinsamen Expertenkommission im Internet:

www.bvl.bund.de/expertenkommission

www.bfarm.de/expertenkommission

Inhalt

Abkürzungsverzeichnis.....	7
1 Kurze Zusammenfassung.....	9
1.1 Produkte mit einem Monakolin K-Gehalt von 5 mg pro Tag.....	9
1.2 Produkte mit einem Monakolin K-Gehalt von weniger als 5 mg pro Tag.....	9
1.3 Andere Lebensmittel als Nahrungsergänzungsmittel.....	10
2 Gegenstand der Bewertung.....	10
2.1 Informationen zum Stoff.....	10
2.2 Vorkommen von Monakolin K (Lovastatin) in Lebensmitteln.....	11
2.3 Eigene Untersuchungen.....	13
2.4 Wirkung und Wirkweise im Körper.....	15
2.5 Dosis-Wirkungsbeziehung.....	16
2.6 Pharmakokinetik und Wechselwirkung mit Arzneimitteln und Lebensmitteln.....	17
2.7 Toxikologische Informationen.....	17
2.7.1 Lovastatin/Monakolin K und Rotschimmelreisprodukte.....	17
2.7.2 Citrinin.....	19
2.7.3 Weitere toxikologisch relevante Inhaltsstoffe.....	20
3 Derzeitige rechtliche Regelungen und Bewertungen.....	20
3.1 Einstufung als Novel Food gemäß Verordnung (EG) Nr. 258/97.....	20
3.2 Ergebnisse des BVL, BfR, BfArM und des Arbeitskreises ALS.....	21
3.3 Bewertung durch EFSA und Zulassung von gesundheitsbezogenen Angaben nach Verordnung (EG) Nr. 1924/2006.....	21
3.4 Rechtsprechung zu Produkten mit Rotschimmelreis.....	23
3.4.1 Urteil des EuGH v. 15.01.2009, C-140/07 – Rotschimmelreis.....	23
3.4.2 Urteil des OVG Lüneburg v. 03.02.2011, 13 LC 92/09 – Rotschimmelreis.....	24
4 Ergebnis.....	24
4.1 Einstufung als Arzneimittel.....	24
4.2 Einstufung als Lebensmittel.....	25
4.3 Andere Lebensmittel als Nahrungsergänzungsmittel.....	26

5	Empfehlung	26
6	Referenzen	27

Bildnachweis: Wikimedia Commons - © by Uranassbandit [CC-BY-SA 3.0] - https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Hongqu_3.jpg

Abkürzungsverzeichnis

ALS	Arbeitskreis Lebensmittelchemischer Sachverständiger der Länder und des BVL
AMG	Arzneimittelgesetz
AMVV	Arzneimittelverschreibungsverordnung
ANSES	Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail
ANSM	Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé
BfArM	Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
BfR	Bundesinstitut für Risikobewertung
BMD	Benchmark Dosis
BVL	Bundesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit
CK	Creatinkinase
CVUA	Chemisches und Veterinäruntersuchungsamt Karlsruhe
CYP	Cytochrom P 450
DAD	Diodenarray-Detektor
EFSA	European Food Safety Authority
EuGH	Europäischer Gerichtshof
FDA	Food and Drug Administration
GABA	γ -Aminobuttersäure
HMG-CoA	3-Hydroxy-3-methyl-glutaryl-Coenzym A
INR	International Normalized Ratio
LDL	Low density Lipoprotein
LGL	Bayerisches Landesamt für Gesundheit und Lebensmittelsicherheit
LOD	Limit of Detection
LOQ	Limit of Quantification
MS	Mitgliedstaaten der EU
NEM	Nahrungsergänzungsmittel
NemV	Nahrungsergänzungsmittelverordnung
NF	Novel Food – neuartiges Lebensmittel i. S. der Verordnung (EG) Nr. 258/97
NLV	Neuartige Lebensmittel- und Lebensmittelzutaten-Verordnung
NMR- Spektroskopie	Kernspinresonanzspektroskopie
NOAEL	No Observed Adverse Effect Level

OATP2	Organischer Anionentransporter 2
OVG	Oberverwaltungsgericht
SKLM	Deutsche Forschungsgemeinschaft, Senatskommission zur gesundheitlichen Bewertung von Lebensmitteln
SNP	Single-Nukleotid-Polymorphismen
TCM	traditionelle chinesische Medizin
VKA	Vitamin K-Antagonisten
VLDL	Very low density lipoprotein

1 Kurze Zusammenfassung

Rotschimmelreisprodukte enthalten als pharmakologisch wirksamen Stoff u. a. Monakolin K, das identisch mit dem Wirkstoff Lovastatin in zugelassenen Fertigarzneimitteln zur Behandlung von Hypercholesterinämie ist. Rotschimmelreisprodukte vermögen ebenso wie Lovastatin den Cholesterinspiegel zu senken. Mit der Einnahme von Rotschimmelreisprodukten sind aber mindestens die gleichen Risiken wie mit einer Behandlung mit Lovastatin verbunden. In erster Linie sind hier Schädigungen der Skelettmuskulatur bis hin zu schweren Rhabdomyolysen und eine Lebertoxizität anzuführen. Diese Gesundheitsrisiken spielen eine Rolle in der Bewertung von Rotschimmelreisprodukten, die als Lebensmittel in Verkehr gebracht werden, im Hinblick auf deren Sicherheit im Sinne des Art. 14 Verordnung (EG) Nr. 178/2002¹.

1.1 Produkte mit einem Monakolin K-Gehalt von 5 mg pro Tag

Produkte mit Rotschimmelreis als Zutat mit einem Monakolin K-Gehalt, bei dem mit der empfohlenen Dosierung eine Tagesdosis von mindestens 5 mg erreicht wird, weisen eine wissenschaftlich belegte nennenswerte pharmakologische Wirkung i. S. der aktuellen höchstrichterlichen Rechtsprechung auf und erfüllen somit die Anforderungen an ein Arzneimittel i. S. von Art. 1 Nr. 2b) der Richtlinie 2001/83/EG² bzw. § 2 Abs. 1 Nr. 2a AMG³. Hierbei ist zu beachten, dass Monakolin K (syn. Lovastatin) in Arzneimitteln der Verschreibungspflicht gemäß § 1 Arzneimittelverschreibungsverordnung (AMVV)⁴ und der dazugehörigen Anlage 1 unterliegt.

1.2 Produkte mit einem Monakolin K-Gehalt von weniger als 5 mg pro Tag

Die Beurteilung ist eine Einzelfallentscheidung je nach Aufmachung des jeweiligen Produktes und enthaltener weiterer Stoffwechselprodukte der *Monascus spp.*

Bei als Nahrungsergänzungsmittel in Verkehr befindlichen Produkten, die mit einer arzneilichen Zweckbestimmung in den Verkehr gebracht werden, kann eine Einstufung als Präsentationsarzneimittel in Frage kommen.

Als Nahrungsergänzungsmittel vertriebene Produkte, die ohne arzneiliche Zweckbestimmung in den Verkehr gebracht werden, sind gegebenenfalls aufgrund der in der Regel fehlenden Standardisierung des Monakolingehaltes, der Gefahr von Nebenwirkungen, der fehlenden ärztlichen Kontrolle des Verzehrs oder enthaltener, weiterer toxikologisch bedenklicher Inhaltsstoffe als nicht sichere Lebensmittel nach Art. 14 der Verordnung (EG) Nr. 178/2002¹ zu beurteilen.

Bei der Beurteilung der Aufmachung und Bewerbung von Nahrungsergänzungsmitteln mit Rotschimmelreis sind weiterhin das Verbot, Lebensmitteln Eigenschaften der Vorbeugung, Behandlung oder Heilung einer Krankheit zuzuschreiben, i. S. des Art. 7 (3) und (4) der Verordnung (EU)

¹ Verordnung (EG) Nr. 178/2002 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 28. Januar 2002 zur Festlegung der allgemeinen Grundsätze und Anforderungen des Lebensmittelrechts, zur Errichtung der Europäischen Behörde für Lebensmittelsicherheit und zur Festlegung von Verfahren zur Lebensmittelsicherheit (ABl. L 31/1), zuletzt geändert durch die Verordnung (EG) Nr. 652/2014 vom 15. Mai 2014 (ABl. L 189/1).

² Richtlinie 2001/83/EG des Europäischen Parlaments und des Rates vom 6. November 2001 zur Schaffung eines Gemeinschaftskodexes für Humanarzneimittel (ABl. L 311/67), zuletzt geändert durch die Richtlinie 2012/26/EU vom 25. Oktober 2012 (ABl. L 299/1).

³ Arzneimittelgesetz in der Fassung der Bekanntmachung vom 12. Dezember 2005 (BGBl. I S. 3394), das zuletzt durch Artikel 1 der Verordnung vom 2. September 2015 (BGBl. I S. 1571) geändert worden ist.

⁴ Arzneimittelverschreibungsverordnung vom 21. Dezember 2005 (BGBl. I S. 3632), die zuletzt durch Artikel 2 der Verordnung vom 6. März 2015 (BGBl. I S. 278) geändert worden ist.

Nr. 1169/2011⁵, die Regelungen für gesundheitsbezogene Angaben nach der Verordnung (EG) Nr. 1924/2006⁶, sowie die Regelungen für Nahrungsergänzungsmittel nach der Nahrungsergänzungsmittelverordnung (NemV)⁷ zu beachten.

1.3 Andere Lebensmittel als Nahrungsergänzungsmittel

Die Verwendung von Rotschimmelreis in anderen Lebensmitteln als Nahrungsergänzungsmitteln, also auch die Verwendung in diätetischen Lebensmitteln, bedarf der Zulassung nach der Verordnung (EG) Nr. 258/97 (Novel Food-Verordnung)⁸. Diese liegt nach derzeitigem Rechtsstand nicht vor.

2 Gegenstand der Bewertung

2.1 Informationen zum Stoff

Rotschimmelreis ist ein Fermentationsprodukt von gewöhnlichem Reis mit bestimmten Schimmelpilzstämmen der Gattung *Monascus*. Während einer ca. zweiwöchigen Inkubation des mit *Monascus* inokulierten Reises entstehen durch die Fermentation u. a. rote Farbstoffe und verschiedene potenziell pharmakologisch und/oder toxikologisch wirksame Inhaltsstoffe wie Monakoline, Monankarine, Citrinin und GABA [1]. Rotschimmelreis gehört zur traditionellen chinesischen Nahrung und Medizin und wird in Asien seit mehr als tausend Jahren, sowohl zur Behandlung gastrointestinaler und kardiovaskulärer Beschwerden als auch zum Färben, Aromatisieren und Konservieren von Lebensmitteln, insbesondere von Fisch- und Fleischgerichten, eingesetzt [1].

In China wurde Rotschimmelreis 1982 als Lebensmittelzusatzstoff zur Färbung von Fleisch, Fisch und Sojaprodukten in eine Richtlinie für Lebensmittelzusatzstoffe aufgenommen. In Japan hingegen sind nur die Pigmente des Rotschimmelreisstammes *Monascus purpureus* zur Verwendung in Lebensmitteln zugelassen. Dort erreichte bereits im Jahre 1977 die Produktion von Rotschimmelreis 100 Tonnen/Jahr.

Das Produkt „Rotes Reismehl“ wird, wenn es zum Färben von Lebensmitteln, also zu technologischen Zwecken eingesetzt werden soll, in der EU als Lebensmittelzusatzstoff und nicht als färbendes Lebensmittel eingestuft und bedarf folglich einer Zulassung, die als Lebensmittelfarbstoff bisher nicht gegeben ist. Hinsichtlich einer möglichen Verwendung zu anderen Zwecken wird die Verkehrsfähigkeit von „Rotem Reismehl“ als Lebensmittel in der EU nicht einheitlich bewertet.

Obwohl Rotschimmelreis als Zusatzstoff in der EU nicht zugelassen ist, wurde sein unzulässiger Einsatz bei vegetarischen wurstähnlichen Produkten nachgewiesen. Im Zusammenhang mit Berichten

⁵ Verordnung (EU) Nr. 1169/2011 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 25. Oktober 2011 betreffend die Information der Verbraucher über Lebensmittel und zur Änderung der Verordnungen (EG) Nr. 1924/2006 und (EG) Nr. 1925/2006 des Europäischen Parlaments und des Rates und zur Aufhebung der Richtlinie 87/250/EWG der Kommission, der Richtlinie 90/496/EWG des Rates, der Richtlinie 1999/10/EG der Kommission, der Richtlinie 2000/13/EG des Europäischen Parlaments und des Rates, der Richtlinien 2002/67/EG und 2008/5/EG der Kommission und der Verordnung (EG) Nr. 608/2004 der Kommission (ABl. L 304/18), zuletzt geändert durch die Delegierte Verordnung (EU) Nr. 78/2014 vom 22. November 2013 (ABl. 2014 L 27/7).

⁶ Verordnung (EG) Nr. 1924/2006 über nährwert- und gesundheitsbezogene Angaben über Lebensmittel vom 20.12.2006 (ABl. Nr. L 404 S. 9), zuletzt geändert durch Art. 1 ÄndVO (EU) 1047/2012 vom 8. 11. 2012 (ABl. Nr. L 310 S. 36).

⁷ Nahrungsergänzungsmittelverordnung vom 24. Mai 2004 (BGBl. I S. 1011), die zuletzt durch Artikel 64 der Verordnung vom 31. August 2015 (BGBl. I S. 1474) geändert worden ist.

⁸ Verordnung (EG) Nr. 258/97 über neuartige Lebensmittel und neuartige Lebensmittelzutaten vom 27.01.1997 (ABl. Nr. L 43/1), zuletzt geändert durch VO (EG) 596/2009 vom 18.06.2009 (ABl. Nr. L 188 S. 14).

über allergische Reaktionen wurde ebenfalls eine - unzulässige - Verwendung bei der Herstellung von Wurstwaren aufgedeckt [2].

Rotschimmelreisprodukte werden als Nahrungsergänzungsmittel auch in der EU angeboten.

Monakoline und hier insbesondere Monakolin K (syn. Mevinolin), dessen Konzentration in Rotschimmelreis ca. 10fach höher ist als die anderer Monakoline [e.g. 3, 4] und das identisch mit dem Wirkstoff Lovastatin in Fertigarzneimitteln zur Behandlung der Hypercholesterinämie ist, werden vorrangig für die gesundheitsfördernden Wirkungen von Rotschimmelreis verantwortlich gemacht. Die verschiedenen *Monascus*-Stämme zeigen deutliche Unterschiede hinsichtlich ihrer Kapazität Monakoline zu produzieren [1], was ein Grund für den variablen Monakolin K-Gehalt (von ca. 0,3 bis 4 mg/g, [5]) verschiedener Rotschimmelprodukte darstellt. Für die Herstellung von Rotschimmelreisprodukten im industriellen Maßstab wurden *Monascus*-Stämme herangezüchtet, die sich durch besonders hohe Produktion von Monakolin K und niedrige Produktion von Citrinin auszeichnen. Letzteres besitzt ein nephrotoxisches, mutagenes sowie embryotoxisches und fetotoxisches Potential [e.g. 6, 7].

2.2 Vorkommen von Monakolin K (Lovastatin) in Lebensmitteln

Lovastatin wird außer von *Monascus spp.* auch von Pilzen der Gattung *Aspergillus* (*Aspergillus terreus*) synthetisiert. Diese werden zur biotechnologischen Herstellung von Statinen verwendet. Auch in den Fruchtkörpern und Mycelen von einigen essbaren Pilzarten wird vereinzelt von Lovastatin-Vorkommen berichtet [8, 9, 10, 11, 12, 13, 14].

Die in diesen Literaturstellen angegebenen Gehalte schwanken allerdings zum Teil stark bei der gleichen Pilzart und innerhalb verschiedener Messungen, wobei die höchsten gemessenen Werte bis in den Prozentbereich (Trockengewicht) hinein reichen.

Die oben genannten Veröffentlichungen mit beschriebenen hohen Gehalten an Lovastatin wurden von der Expertenkommission gesichtet und die Validität der gemessenen Werte anhand der beschriebenen Messverfahren kritisch geprüft.

In den Studien erfolgte die Quantifizierung des Monakolin K-Gehaltes im organischen Extrakt mittels Hochleistungsflüssigkeitschromatographie (HPLC) [8, 9, 10, 11, 12, 14] und UV-Detektion. Hierzu wurden jeweils die Retentionszeiten des HPLC-Chromatogramms gegen einen Standard (Lovastatin) verglichen. Bei diesem Verfahren werden Substanzen nach ihren chemischen Eigenschaften getrennt. Damit ein Stoffgemisch aufgetrennt werden kann, müssen sich die Komponenten folglich in ihren chemischen Eigenschaften unterscheiden. In einem Naturprodukt wie Red Rice ist davon auszugehen, dass mehrere charakteristische Stoffwechselprodukte mit ähnlichen chemischen Eigenschaften enthalten sind, was ihre Trennung und Identifizierung in einer Probenmatrix erschwert. Es ist somit nicht auszuschließen, dass infolge einer unzureichenden Trennung ein oder mehrere Substanzen nicht voneinander getrennt bzw. aufgrund ähnlicher Retentionszeiten verwechselt werden können. Der tatsächliche Gehalt könnte dadurch während der Analytik systematisch überschätzt werden und zu falsch positiven Messergebnissen führen.

Die Anwendung der einfachen UV-Detektion entspricht somit für diese Problemstellung nach Einschätzung der Expertenkommission nicht dem Stand der Technik. In der Regel sollte die Reinheit und die Identität eines Peaks aus einer Pilzmatrix mittels Massenspektrometrie (MS) oder Kernspinresonanzspektroskopie (NMR-Spektroskopie) bestätigt werden. Diese Bestätigung fehlt in den o. g. Studien durchgängig.

Darüber hinaus wurde nicht in allen Fällen der essbare Teil des Pilzes untersucht. Zu der Studie von Alarcón et al. (2003) ist unabhängig vom Messverfahren anzumerken, dass diese mit nicht verzehrbarem Pilzmycel in Kulturmedium und nicht mit den Fruchtkörpern von Frischpilzen durchgeführt wurde. Gemäß der Methodenbeschreibung erfolgte zudem die Entnahme der Probe zum Anlegen der Kultur aus den Fruchtkörpern ohne ausreichende Oberflächensterilisation. Daher kann nicht ausgeschlossen werden, dass hier aus anhaftenden Fremdsporen ein nicht näher identifizierter Pilz angezogen wurde.

Dazu ist des Weiteren anzuführen, dass der Stoffwechsel in einem haploiden Mycel, das zunächst aus Pilzsporen heranwächst (egal aus welchen), ganz anders sein kann als in einem diploiden Mycel, aus dem der Fruchtkörper gebildet wird. Insofern kann aus dieser Arbeit nicht auf das Vorkommen von Lovastatin in nativen Fruchtkörpern von *Pleurotus ostreatus* geschlossen werden.

Als Ergebnis lässt sich festhalten, dass die in der Literatur vereinzelt berichteten hohen Messwerte von Monakolin K/Lovastatin in Speisepilzen aufgrund grundlegender methodischer Unzulänglichkeiten der o. g. Studien einer kritischen Prüfung nicht standhalten.

Somit können die Daten nicht als Nachweis des natürlichen Vorkommens von Monakolin K in den beschriebenen Speisepilzen herangezogen werden, da die Validität der Ergebnisse aufgrund der gewählten zugrundeliegenden Messverfahren und methodischen Mängel anzuzweifeln ist.

Sofern es sich bei den gemessenen Substanzen tatsächlich um Lovastatin gehandelt haben sollte, dürften die bei einigen Spezies scheinbar stamm- und/oder kulturabhängigen sehr unterschiedlichen Gehalte, wie eigene Untersuchungen (siehe 2.3) nahelegen, wohl durch Superinfektion mit anderen Pilzen verursacht worden sein.

Geht man von einer üblichen Verzehrsmenge von 100 bis 200 g Frischgewicht aus, so wäre von diesen Literaturangaben abzuleiten, dass beim Verzehr der Speisepilze *Agaricus bisporus*, *Agrocybe aegerita*, *Boletus edulis*, *Lentinus edodes* und *Pleurotus ostreatus* pharmakologisch wirksame Lovastatinmengen von mehr als 5 mg pro Mahlzeit aufgenommen werden können. Aufgrund der soeben aufgeführten Mängel in der Durchführung der Analytik der Studien erscheint ein solcher Rückschluss als nicht haltbar.

Tabelle 1: In der Literatur 8 - 14 beschriebene Gehalte an Lovastatin in essbaren Pilzen

Spezies	Deutsche Bezeichnung	Lovastatin [mg/100 g Trockenmasse] Fruchtkörper*	Lovastatin [mg/100 g Frischgewicht] Fruchtkörper*	Literatur
<i>Agaricus bisporus</i> **	Kulturchampignon	56,5	5,65	[14]
<i>Agrocybe aegerita</i> **	Südlicher Schüppling	0,98 – 58,3	0,10 – 5,8	[8], [13]
<i>Auricularia polytricha</i> **	Mu-Err-Pilz, Judas Ohr	1,6	0,16	[13]
<i>Boletus edulis</i> **	Steinpilz	32,7	3,27	[14]
<i>Flammulina velutipes</i> **	Samtfußröbling	9,08	0,91	[14]
<i>Grifola frondosa</i> ***	Maitake, Gemeiner Klapperschwamm	0 - 0,32	0 - 0,03	[8], [14]
<i>Ganoderma lucidum</i> ***	glänzender Lackporling, Reishi	0 – 25	0 – 2,5	[8], [13]
<i>Lentinus edodes</i> **	Shiitake	0 – 31,7	0 – 3,2	[8], [13]
<i>Pholiota nameko</i> **	Chinesisches Stockschwämmchen (Nameko)	18,6	1,86	[14]
<i>Pleurotus ostreatus</i> **	Austernpilz	400 – 2800 47 – 277 98 16,5 – 60,6	40 – 280 4,7 – 27,7 9,8 1,65 – 6,1	[9] [11] [12] [14]
<i>Trametes Versicolor</i> syn. <i>Coriolus versicolor</i> ***	Schmetterlingstramete	0,3	0,03	[8]
<i>Tremella fuciformis</i> **	White Fungus (Silberrohr)	0,17 – 3,0	0,02 – 0,3	[8], [13]
<i>Volvariella volvacea</i> **	Reisstrohpilz, Scheidling	5,94	0,59	[13]

*: Wassergehalt in essbaren Fruchtkörpern ca. 88 – 92 %, im Mittel 90 % [15]

** : Einstufung als essbarer Pilz durch Leitsätze für Pilze und Pilzerzeugnisse⁹

***: Einstufung als essbarer Pilz abgeleitet aus Novel Food-Katalog³

2.3 Eigene Untersuchungen

Zur Verifizierung der Literaturangaben wurden an der Universität Marburg, Arbeitsgruppe Prof. Keusgen, dem Chemischen und Veterinäruntersuchungsamt Karlsruhe (CVUA) und dem Bayerischen Landesamt für Gesundheit und Lebensmittelsicherheit (LGL), Champignons (*Agaricus bisporus*) sowie Austernseitlinge (*Pleurotus ostreatus*) aus dem Lebensmittelhandel bzw. wild gesammelte Austernseitlinge auf ihren Lovastatingehalt untersucht. Die Quantifizierung und Identifizierung des Lovastatins erfolgte dabei nach effizienter Extraktion entsprechend der Methode des Europäischen Arzneibuches (Ph. Eur. 8, 8.0/1538), die an die Pilzmatrix angepasst wurde. Die Detektion erfolgte an der Universität Marburg und am CVUA mittels Massenspektrometrie- und UV-Detektor, am LGL ausschließlich mittels Diodenarray-Detektor (DAD).

⁹ Leitsätze für Pilze und Pilzerzeugnisse des Deutschen Lebensmittelbuchs vom 27.11.2002 (Beilage zum BAnz. Nr. 46 vom 07.03.2003, GMBI. Nr. 8-10 S. 213 vom 20.02.2003), zuletzt geändert am 08.01.2008 (Beilage zum BAnz. Nr. 89 vom 18.06.2008, GMBI. Nr. 23-25 S. 451 ff vom 19.06.2008).

Fast alle Proben von *Pleurotus ostreatus* aus Supermärkten zeigten zum Teil erkennbare Infektionen durch Schimmelpilze, die lebensmittelrechtlich als Kontamination anzusehen sind. Bei den wild gesammelten Austernpilzen (*Pl. Ostreatus*) zeigten sich, im Gegensatz zu den käuflich erworbenen Proben, auf den jungen Fruchtkörpern keine Spuren einer Kontamination. Bei älteren Fruchtkörpern ist ein Befall mit Schimmelpilzen häufig. In allen untersuchten Proben der Austernseitlinge konnte Lovastatin lediglich in Spuren im Bereich der Nachweisgrenze nachgewiesen werden.

Die in den Publikationen von Lin et al. sowie Alarcon et al. [8, 9] angegebenen Werte von 1 - 2,7 % des Trockengewichts konnten nicht bestätigt werden.

In dem Retentionszeit-Intervall von Lovastatin (13 – 14 min) konnten mittels Massenspektrometrie weitere Peaks identifiziert werden, die leicht mit Lovastatin verwechselt bzw. codetektiert werden können. Diese Untersuchungen zeigen somit, dass eine alleinige UV-Detektion für den Nachweis von Lovastatin in Pilzmatrices ggf. nicht ausreichend ist. Jedoch konnte in den am LGL untersuchten Pilzen auch mittels DAD kein Lovastatin oberhalb einer Nachweisgrenze von 0,1 - 0,3 mg/100 g Trockenmasse nachgewiesen werden. Neben Mängeln in der Analytik könnten daher auch durch Superinfektion verdorbene Pilze Erklärung für diese Diskrepanzen sein.

Denn auch in eigenen Untersuchungen konnten in mit Schimmelpilzen infizierten *Pleurotus ostreatus* aus Supermärkten Lovastatingehalte im Bereich der Nachweisgrenze von etwa 2 µg/100 g Frischgewicht nachgewiesen werden, jedoch unterhalb der Bestimmungsgrenze von etwa 4 – 11 µg/100 g Frischgewicht. Bei Champignons war Monakolin K nicht bestimmbar oder lag im Bereich unterhalb der Bestimmungsgrenze von etwa 4 µg/100 g Frischgewicht (Tabelle 2).

Tabelle 2: Gehalt an Lovastatin in Speisepilzen – Eigene Untersuchungen

Spezies	Deutsche Bezeichnung	Bezug (Ursprungsland)	Lovastatin [mg/100 g Trockenmasse] Fruchtkörper*	Lovastatin [mg/100 g Frischgewicht] Fruchtkörper*	Literatur
<i>Agaricus bisporus</i>	Kulturchampignon	Handel (Deutschland)	< 0,04 (LOQ)	< 0,004 (LOQ)	[16], CVUA**
<i>Agaricus bisporus</i>	Kulturchampignon	Handel (Polen)	< 0,3 (LOD)	< 0,03 (LOD)	[16], LGL**, CVUA**
<i>Pleurotus ostreatus</i>	Austernpilz	Wildfund (Deutschland)	< 0,04 (LOQ)	< 0,004 (LOQ)	[16], CVUA**
<i>Pleurotus ostreatus</i>	Austernpilz	Handel (Deutschland)	< 0,04 (LOQ)	< 0,004 (LOQ)	[16], CVUA**
<i>Pleurotus ostreatus</i>	Austernpilz	Handel (Ungarn)	< 0,1 (LOQ)	< 0,01 (LOQ)	LGL**

LOQ: Limit of Quantification

LOD: Limit of Detection

*: Wassergehalt in essbaren Fruchtkörpern ca. 88 – 92 %, im Mittel 90 % [15]

** nicht veröffentlichte Ergebnisse

Unter Zugrundelegung der eigenen, mit einer validierten Analytik an nicht verdorbenen Pilzen nachgewiesenen Lovastatingehalte würden bei einem beispielhaften Verzehr von 100 bis 200 g frischen Pilzen maximal 4 - 11 µg Lovastatin aufgenommen.

Es bleibt weiterhin zu prüfen, ob Lovastatin über die Zubereitung (Kochen, Braten) nicht zerstört wird. Laut Kommentar zum Arzneibuch ist Lovastatin oxidations- und hydrolyseempfindlich [17]. Auch ist fraglich, ob Lovastatin aus dem Verzehr der Pilze vergleichbar bioverfügbar ist, wie der Stoff aus arzneilichen Zubereitungen.

2.4 Wirkung und Wirkweise im Körper

Da Monakolin K identisch mit dem Arzneistoff Lovastatin ist, besitzt es auch die für Lovastatin beschriebenen pharmakologischen Wirkungen. Lovastatin gehört zur Arzneistoffgruppe der Statine und ist in einer Dosierung von 10 - 80 mg täglich *„zur Senkung erhöhter Gesamt- und LDL-Cholesterin-Spiegel im Serum bei primärer Hypercholesterinämie in Verbindung mit diätetischen Maßnahmen, wenn Ernährungsumstellung oder andere nicht-pharmakologische Maßnahmen alleine eine ungenügende Wirkung zeigen, und zur Senkung erhöhter Serumcholesterin-Spiegel bei kombinierter Hypercholesterinämie und Hypertriglyceridämie, wenn die Behandlung des Serumcholesterinspiegels im Vordergrund steht“* zugelassen. Die übliche Tagesdosis bei Behandlungsbeginn beträgt 10 - 20 mg und kann bei nicht hinreichender Normalisierung des Cholesterinspiegels stufenweise auf bis 80 mg erhöht werden.

Der für die Cholesterinsenkung verantwortliche molekulare Mechanismus ist eine Hemmung der 3-Hydroxy-3-methyl-glutaryl-Coenzym A (HMG-CoA-) Reduktase, ein Enzym, das HMG-CoA zu Mevalonsäure umsetzt und geschwindigkeitsbestimmend für die Cholesterinbiosynthese ist. Als Folge des dann eintretenden intrazellulären Cholesterinmangels kommt es zu einer Steigerung der Expression des LDL-Rezeptors und hierdurch zu einer vermehrten zellulären Aufnahme von LDL aus dem Serum und somit zu einer Senkung des LDL-Cholesterins. Da Cholesterin auch eine wichtige Komponente von VLDL ist, wird die reduzierte Cholesterinsynthese auch für die zu beobachtende Abnahme der VLDL verantwortlich gemacht, in deren Folge auch eine Abnahme der Triacylglyceride zu beobachten ist [18]. Die Wirkung ist daher als metabolische Wirkung zu sehen, die sich unter den in der Rechtsprechung üblichen Begriff der pharmakologischen Wirkung fassen lässt.

Es gibt Hinweise, dass das Ausmaß der cholesterinsenkenden Wirkung von Statinen von genetischen Prädispositionen abhängig ist [18].

Studien zeigten, dass unter Behandlung mit Statinen keine Entleerung lebensnotwendiger Cholesterinspeicher erfolgt; so ist auch die Hormonsynthese in Nebenniere und Testes nicht beeinträchtigt. In Tierversuchen wurde allerdings eine Beeinträchtigung der Fertilität beobachtet [19].

Es gibt mehrere umfangreiche Studien, die zeigen, dass eine Behandlung mit Statinen (darunter auch Studien mit Lovastatin) eine Reduktion von fatalen und nicht-fatalen kardiovaskulären Ereignissen, Schlaganfall und Gesamtmortalität bewirkt (siehe Metaanalyse [20]), deren Ausmaß abhängig vom jeweiligen Statin unterschiedlich ausgeprägt ist. Für Rotschimmelreisprodukte konnte ebenfalls gezeigt werden, dass deren Einnahme zu niedrigeren Cholesterin- und Triacylglyceridspiegeln führt [3, 21, 22, 23, siehe auch Metaanalyse 24], pectanginöse Beschwerden reduzieren [e.g. 25] kann, sowie die Rate kardiovaskulärer Ereignisse und Mortalität signifikant senkt (e.g. China Coronary Secondary Prevention Study (CCSPS) [26], in der Patienten mit vorausgegangenem akutem Myokardinfarkt über mehrere Jahre (im Mittel 4,5 Jahre) mit Xuezhikang (2 mal täglich 0,6 g - entspricht 10 mg Lovastatin) placebo-kontrolliert behandelt wurden. Xuezhikang ist ein von der Food and Drug Administration (FDA) als Dietary Supplement¹⁰ zugelassenes Rotschimmelreisprodukt.

¹⁰ Der Begriff „Dietary Supplement“ bezeichnet in den USA laut „Dietary Supplement Health and Education Act (DSHEA)“ aus dem Jahre 1994 ein Produkt, das oral eingenommen wird und dazu gedacht ist, die Ernährung zu ergänzen. Die in solchen

2.5 Dosis-Wirkungsbeziehung

In einer Dosierung von 10 mg/Tag Lovastatin wird üblicherweise eine Reduktion des LDL-Cholesterins von 20 - 25 % erreicht [26, 27], mit einer Tagesdosis von 80 mg von 36 - 40 % [28, 29]. Mit der höchsten zugelassenen Tagesdosis von 80 mg scheint allerdings nicht die maximal mögliche Wirkung erreicht zu sein, da mit anderen, potenteren Statinen wie Atorvastatin und Rosuvastatin eine Reduktion um bis zu 50 - 55 % erreicht werden kann [18].

Aus dem Verlauf der Dosis-Wirkungsbeziehungen von Lovastatin im zugelassenen Bereich wird erkennbar, dass die Schwellendosis deutlich unter 10 mg liegt.

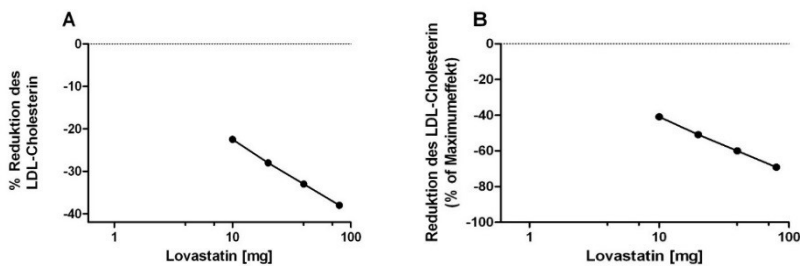


Abbildung 1: Wirkung von Lovastatin auf das LDL-Cholesterin in Abhängigkeit von der Tagesdosis. Die Reduktion des LDL-Cholesterins ist ausgedrückt als % des Ausgangswertes [A] oder als % der mit Statinen maximal erzielbaren Reduktion [B]. (Mittelwerte aus Tab. 35-11 in [18]).

Eine pharmakologische Wirkung von Lovastatin auch unterhalb der zugelassenen Dosierung ist in einzelnen Publikationen belegt [30, 3]. So bewirkte Lovastatin in einer Dosierung von 5 mg/Tag u. a. eine signifikante Senkung des LDL-Cholesterins [30]. Dieses wird auch durch die in Abbildung 1 dargestellte, durch umfangreiche klinische Daten belegte Dosis-Wirkungsbeziehung erkennbar. Werden die dort angegebenen Kurven zu niedrigeren Dosen hin extrapoliert, ergibt sich auch für Dosen unterhalb der therapeutisch empfohlenen Dosierung von 10 mg/Tag eine erkennbare Senkung des LDL-Cholesterins. Dosen unterhalb von 10 mg/Tag führen nicht dazu, dass die Wirkung schlagartig auf Null abfällt. Vielmehr nimmt die Wirkung bei Dosierungen kleiner 10 mg/Tag weiter ab; wobei Dosis-Wirkungsbeziehungen üblicherweise einen sigmoidalen Verlauf mit einer langsamen Annäherung an den „no-effect-level“ zeigen. Studien zur Ermittlung des „no-effect-levels“ sind nicht bekannt. Die in Abb. 1 dargestellte Dosis-Wirkungsbeziehung legt allerdings nahe, dass dieser unterhalb von 1 mg/Tag liegt (wahrscheinlich zwischen 100 µg/Tag und 1 mg/Tag).

Zu einem vergleichbaren Ergebnis kommt auch eine Modellrechnung nach der „Benchmark Dosis (BMD)-Methode“. Danach lässt sich eine BMD für eine signifikante pharmakologische Wirkung von 6,0 mg/Tag Lovastatin bestimmen [31].

Produkten verwendeten Stoffe, sog. „dietary ingredients“, können unter anderem Vitamine, Mineralstoffe, Kräuter oder andere sog. „Botanicals“, Aminosäuren und Substanzen wie Enzyme, Gewebe von Organen, Drüsen oder Metabolite sein. Dietary Supplements können auch Extrakte oder Konzentrate sein und werden meist in verschiedenen Formen – wie Tabletten, Hart- oder Weichkapseln, Flüssigkeiten oder Pulvern usw. – angeboten. Sie sind in den USA als Lebensmittel eingeordnet, nicht als Arzneimittel (U.S. Food and Drug Administration (FDA) (2013) Q&A on Dietary supplements, (<http://www.fda.gov/Food/Dietary-Supplements/QADietarySupplements/default.htm>, abgerufen am 02.04.2013). In Deutschland werden nicht alle der Inhaltsstoffe als Lebensmittel betrachtet, sondern z. T. auch als (illegale) Arzneimittel eingestuft.

2.6 Pharmakokinetik und Wechselwirkung mit Arzneimitteln und Lebensmitteln

Lovastatin stellt ein unwirksames Lacton dar, das als Prodrug in Leber und Dünndarm mittels einer Cytochrom P 450 (CYP)-vermittelten Hydroxylierung zu seiner Wirkform Lovastatinsäure (6'-beta-Hydroxy-Lovastatin) umgewandelt werden muss.

Auf Grund seiner hohen Lipophilie kann Lovastatin durch einfache Diffusion in die Leberzelle gelangen, im Gegensatz zu den meisten anderen Statinen, die über den organischen Anionentransporter 2 (OATP2) aufgenommen werden müssen [32].

Diese Metabolisierung erfolgt in der Leber hauptsächlich über CYP3A4, so dass hier ein Potential für Arzneimittelwechselwirkungen besteht. Gleichzeitige Einnahme von Pharmaka, die starke CYP3A4 Inhibitoren sind (wie z. B. Azolantimykotika, HIV-Proteasehemmer und Immunsuppressiva vom Ciclosporin-Typ), erhöhen die Serumkonzentration von Lovastatin und damit das Risiko für das Auftreten unerwünschter Wirkungen wie Myopathien (s. 2.7.1) [18]. Das Risiko einer Myopathie wird auch durch die gleichzeitige Anwendung anderer lipidsenkender Arzneimittel wie z. B. Fibrate und Nikotinsäure (Niacin) in einer Dosis ≥ 1 g/Tag erhöht (s. 2.7.1). Auch Grapefruit enthält CYP3A4-Inhibitoren, wobei erst bei Einnahme größerer Mengen (> 1 L Grapefruitsaft) klinisch relevante Verzögerungen der Inaktivierung von Lovastatin zu erwarten sind [19].

Studien von Hsiang et al. (1999) [33] indizieren, dass Lovastatin auch Substrat des in der Leber an der basolateralen Membran lokalisierten OATP2 sein dürfte. Denn die gleichzeitige Behandlung von OATP2-exprimierenden menschlichen Nierenzellen mit Lovastatin und den OATP2-Substraten Pravastatin beziehungsweise Taurocholat bewirkte eine erhebliche Reduktion der Aufnahme dieser Substrate in die Zellen.

Somit sind Arzneimittelwechselwirkungen zwischen Lovastatin und OATP2-Substraten zu erwarten. Schließlich könnten neben genetischen Polymorphismen von CYP3A4, die Auswirkungen auf den Abbau von Lovastatin haben [34], auch häufig vorkommende Single-Nukleotid-Polymorphismen (SNP) von OATP2 die Substratspezifität und somit die Verteilung von Lovastatin, wie bereits für Pravastatin gezeigt [35], verändern.

Die Ausscheidung erfolgt letztlich nach Glucuronidierung überwiegend über die Galle.

Lovastatin kann seinerseits die gerinnungshemmende Wirkung von Vitamin-K-Antagonisten (VKA) verstärken, so dass in der initialen Phase der Lovastatintherapie die Dosierung des VKA anhand engmaschiger International Normalized Ratio (INR)-Kontrollen anzupassen ist [19].

2.7 Toxikologische Informationen

2.7.1 *Lovastatin/Monakolin K und Rotschimmelreisprodukte*

Die wichtigsten unerwünschten Wirkungen von Statinen einschließlich Lovastatin sind Schädigungen der Skelettmuskulatur, die von leichten Störungen wie Muskelkrämpfen und Myalgie (Häufigkeit zwischen 1 und 10 %) bis zu Myopathie mit Creatinkinase (CK) Erhöhung (Häufigkeit zwischen 0,1 und 1 %) reichen und in seltenen Fällen als schwere Rhabdomyolysen verlaufen können. Für den Zeitraum 1990-2002 wurden von der FDA 147 Rhabdomyolysen im Zusammenhang mit einer Behandlung mit Lovastatin registriert, die in 14,2 % der Fälle als lebensbedrohlich eingestuft wurden und in 10,2 % der Fälle tödlich verliefen [36]. In einem Fallbericht wurde eine Myopathie mit einem ausgeprägten Anstieg der Serum-CK-Werte dokumentiert, die bei einem Patienten, bei dem zuvor wegen einer Myopathiesymptomatik Simvastatin abgesetzt worden war, nach Einnahme von Rotschimmelreis auftrat [37]. Eine Rotschimmelreis-induzierte Myopathie mit CK-Anstieg ist in einem weiteren Fallbericht von Smith

& Olive [38] dokumentiert. In der italienischen Datenbank für unerwünschte Wirkungen von „Natural Health Products“ wurden im Zeitraum 2002-2007 neun Meldungen über Myopathien mit moderaten CK-Erhöhungen registriert, wovon in vier Fällen Rotschimmelreisprodukte über 2 - 6 Monate eingenommen worden waren und bei drei Patienten nach deren Absetzen eine Normalisierung der CK-Werte eintrat. Bei einem der vier Patienten war bereits zuvor eine Statintoleranz bekannt gewesen [39].

Das Risiko einer muskelschädigenden Wirkung von Statinen wird durch gleichzeitige Einnahme von Arzneistoffen, die mit der Metabolisierung und Ausscheidung von Statinen interferieren, erhöht. Hier sind neben den unter 2.6 genannten Inhibitoren von CYP3A4 insbesondere Fibrate (und hier insbesondere Gemfibrozil [40]) von Bedeutung, bei denen neben einer Interferenz mit CYPs auch eine Hemmung von OATP2 und Glucuronidase von Bedeutung sind.

Dass diese Arzneistoffinteraktionen auch für Rotschimmelreisprodukte von Bedeutung sind, wird durch einen Fallbericht von Prasad et al. [41] unterstrichen. Bei einer 28-jährigen Patientin, die nach Nierentransplantation u. a. mit Ciclosporin und Diltiazem Arzneistoffe einnahm, die über CYP3A4 metabolisiert werden, wurden ca. 20fach erhöhte CK-Werte beobachtet, nachdem sie über 2 Monate ein Rotschimmelreisprodukt eingenommen hatte.

Wegen der Häufigkeit einer Myopathie unter Lovastatintherapie sollten alle Patienten, die auf Lovastatin eingestellt werden, über dieses Risiko aufgeklärt und aufgefordert werden, unklare Muskelschmerzen, -empfindlichkeit oder -schwäche umgehend dem Arzt mitzuteilen [19]. Vorsicht ist bei Patienten mit Risikofaktoren (Alter >70 Jahre, Nierenfunktionsstörung, Hypothyreose, Muskelerkrankungen, Alkoholmissbrauch) für das Auftreten einer Rhabdomyolyse angebracht. Hier sollten vor Behandlungsbeginn Bestimmungen der CK-Werte durchgeführt werden und eine sorgfältige Nutzen-Risiko-Abwägung erfolgen [19]. Im Fall einer Therapie mit Lovastatin wird eine klinische Überwachung dieser Patienten empfohlen [19].

Es gibt Hinweise, dass Lovastatin ein signifikantes teratogenes Potential besitzt. Analyse von ca. 200 Frauen, die versehentlich Lovastatin oder strukturverwandte Statine im ersten Trimenon eingenommen hatten, ließ ein um mehr als 2,5fach erhöhtes Risiko für kongenitale Anomalien erkennen [19].

Unter der Behandlung mit Lovastatin kann es zum Anstieg von Lebertransaminasen im Serum kommen, wobei eine gewisse Abhängigkeit von der Dosis zu bestehen scheint. Gemäß Angaben in der Fachinformation wird ein Anstieg um das 3fache bei Einnahme von 20 mg mit einer Häufigkeit von 0,1 % wie unter Placebo beobachtet; bei Einnahme von 40 oder 80 mg steigt diese auf 0,9 bzw. 1,5 % an. Auch bei Einnahme von Rotschimmelreisprodukten ist eine Erhöhung der Lebertransaminase beobachtet worden. So berichten Grieco et al. [42] von einer 63-jährigen Patientin, bei der nach Einnahme von Lovastatin die Serumtransaminasen anstiegen, die nach Absetzen der Behandlung wieder in den Normbereich zurückkehrten. Die Patientin nahm dann auf Anraten eines Ernährungsberaters Equisterol® (wie angegeben: Hersteller Instituto Farmacoterapico Italiano, Inhaltsstoffe Guggulsterol, Sitososterol, Chlorogensäure, Policosanol, Vitamins C, E, und B6, Niacin, Coenzym Q und Rotschimmelreis (ungefähr äquivalent 15 mg Monakolin)). Es wurde bei der Patientin in der Folge ein ausgeprägter Anstieg der Serumtransaminasen beobachtet, der nach Absetzen von Equisterol® wieder zurückging. Ein weiterer Fall einer durch Einnahme eines Rotschimmelreisproduktes induzierten Hepatitis, die auch histologisch dokumentiert wurde und nach Absetzen wieder abklang, wurde von Roselle et al. [43] berichtet.

Unter der Behandlung mit Lovastatin kann es zu einer Wirkungsverstärkung von Vitamin-K-Antagonisten mit einer Erhöhung der INR-Werte kommen [19] und daraus folgend zu erhöhter Blutungsneigung.

Es gibt Hinweise, dass Statine als Substanzklasse den Blutzuckerspiegel erhöhen können. Dies kann bei manchen Patienten mit einem hohen Risiko für die Entwicklung eines zukünftigen Diabetes mellitus eine behandlungsbedürftige Hyperglykämie hervorrufen [19,44].

Zudem konnte gezeigt werden, dass Statine das Risiko des Auftretens von Schlafstörungen, Gedächtnisverlust, Störungen der Sexualfunktion, interstitielle Pneumopathie und Depressionen erhöhen. Diese Risiken werden als Klasseneffekt der Statine angesehen [45].

Zusammenfassend kann hervorgehoben werden, dass die für Statine bekannten unerwünschten Wirkungen und Wechselwirkungen aufgrund der Gleichheit der Stoffe Lovastatin und Monakolin K grundsätzlich auch für Rotschimmelreisprodukte gelten. Tatsächlich wurden für Lovastatin bekannte unerwünschte Wirkungen und Wechselwirkungen nach Einnahme von Rotschimmelreisprodukten auch beobachtet. Die diesbezüglichen Risiken gelten im Grundsatz für alle Patienten- bzw. Verbrauchergruppen unter Verwendung dieser Stoffe. Fallberichte weisen auf zwei Personengruppen, bei denen sich das Risiko als besonders erhöht darstellt:

- a. Patienten, die wegen einer Statinunverträglichkeit – ohne ärztliche Überwachung – auf Rotschimmelreisprodukte als „alternative“ Behandlungsoption ausweichen.
- b. Patienten, die gleichzeitig Arzneistoffe einnehmen, die den Metabolismus von Monakolin K über CYP3A4 beeinträchtigen.

2.7.2 Citrinin

Ein weiteres toxikologisch relevantes Stoffwechselprodukt ist Citrinin, das durch verschiedene *Monascus*-Stämme während der Fermentation des Reises in sehr unterschiedlichen Mengen gebildet wird (von 0,3 mg/kg – 2,4 g/kg) [1].

Citrinin zeigte in allen untersuchten Tierarten eine nephrotoxische Wirkung [7]. Eine Citrininbelastung wurde als eine mögliche Ursache der im Balkan beobachteten endemischen Nephropathien diskutiert [46, 47, 48]. Ferner wurden embryotoxische und fetotoxische Wirkungen bei Mäusen und Ratten beschrieben sowie teratogene Effekte bei Hühnern [e.g. 6, 7].

In Testserien mit verschiedenen *Salmonella typhimurium*-Stämmen war zunächst weder mit noch ohne Inkubation mit Leber-S9-Mix aus der Ratte eine mutagene Wirkung von Citrinin festzustellen. Allerdings wurde in einem Co-Kultursystem von primären Ratten-Hepatozyten als metabolisches Aktivierungssystem mit dem *Salmonella typhimurium*-Stamm TA-98 eine dosisabhängige mutagene Wirkung beobachtet, was darauf hinweist, dass eine mutagene Wirkung von Citrinin erst nach Biotransformation gegeben ist [49].

Die EFSA (European Food Safety Authority) hat 2012 eine Risikobewertung zu Citrinin in Lebensmitteln erstellt. Aus einer 90-Tage-Ratten-Studie wurde als NOAEL (no-observed-adverse-effect level) in Bezug auf die Nierentoxizität bei Ratten eine Dosis von 20 µg/kg Körpergewicht pro Tag abgeleitet. Daraus wird unter Berücksichtigung eines Unsicherheitsfaktors von 100, ein Höchstwert von 0,2 µg/kg Körpergewicht pro Tag ermittelt, bei dem keine Besorgnis in Bezug auf die Nierentoxizität besteht. Da die Datenlage unzureichend ist, kann nicht ausgeschlossen werden, dass bereits bei diesem Höchstwert genotoxische oder kanzerogene Wirkungen auftreten. Weitere Daten werden benötigt¹¹.

¹¹ Opinion zu EFSA-Q-2010-01009, EFSA Journal 2012;10(3):2605.

Mit der Verordnung (EU) Nr. 212/2014¹² zur Änderung der Verordnung (EG) Nr. 1881/2006 wurde der Höchstgehalt von Citrinin in Nahrungsergänzungsmitteln auf Basis von Reis, der durch den Schimmelpilz *Monascus purpureus* fermentiert wurde, auf 2000 µg/kg festgelegt; in der Verordnung ist der Hinweis enthalten, dass der Höchstgehalt vor dem 1. Januar 2016 unter Berücksichtigung von Informationen zur Citrinin-Exposition aus anderen Lebensmitteln und aktualisierten Informationen zur Toxizität von Citrinin, insbesondere die kanzerogene und genotoxische Wirkung, überprüft werden muss¹².

2.7.3 Weitere toxikologisch relevante Inhaltsstoffe

Über toxikologisch relevante Wirkungen der zahlreichen anderen Inhaltsstoffe von Rotschimmelreis ist nur relativ wenig bekannt. Einige der von *Monascus spp.* gebildeten Pigmenten wie Rubropunctatin, Monascorubrin, Monascin und Ankaflavin führten bei Inkubation von 3 Tage alten Hühnerembryonen für 9 Tage zu Missbildungen bzw. zum Tod der Embryonen [2, 50].

Aus mit *Monascus purpureus* fermentiertem Reis wurde eine Reihe weiterer Metabolite (darunter Akaflavin, Azaphilone, Monapurone und Monascopyridine) isoliert, die in *vitro* Zellkulturen deutliche zytotoxische Wirkungen zeigten. Für diese Wirkungen waren, u. a. in Abhängigkeit vom Zellsystem, IC₅₀-Werte im oberen nanomolaren oder unteren mikromolaren Bereich beobachtet worden [51, 52, 53, 54, 55]. Hierbei zeigten Tumorzelllinien eine höhere Empfindlichkeit als nicht von Tumoren abgeleitete Zellsysteme.

Auch für Pigmente wie Rubropunctamin, Monascorubramin konnten - ebenso wie für die farblosen Monascopyridine A, B, C und D - in immortalisierten humanen Nierenzellen in mikromolaren Konzentrationen zytotoxische Wirkungen beobachtet werden [54, 55]. Diese Substanzen induzierten zudem eine Arretierung der Nierenzellen in der Metaphase sowie die Bildung von C-Mitosen. Aufgrund dessen wird für diese Substanzen ein aneuploidogenes Potential diskutiert. Die genannten Verbindungen lösten jedoch keine Apoptose aus [54, 55].

3 Derzeitige rechtliche Regelungen und Bewertungen

3.1 Einstufung als Novel Food gemäß Verordnung (EG) Nr. 258/97

Gemäß dem Novel Food-Katalog der Europäischen Kommission (Stand 07.05.2015) ist die Zutat „red yeast fermented rice“, gewonnen mit „*Monascus purpureus*“, in Nahrungsergänzungsmitteln nicht als neuartig zu bewerten, da sie bereits vor dem Stichtag 15. Mai 1997 verwendet wurde¹³. Jede andere Verwendung, also auch die Verwendung in diätetischen Lebensmitteln (z. B. bilanzierten Diäten), bedarf der Zulassung nach der Novel Food-Verordnung (VO (EG) Nr. 258/97)⁸.

Gemäß den Angaben im Novel-Food-Net¹⁴ stuft Italien 2009 *Monascus*-Produkte mit einem Monakolingehalt von unter 3 mg/Tag als nicht neuartig in Nahrungsergänzungsmitteln ein. Inwieweit hierzu eine Sicherheitsbewertung zugrunde gelegen hat, ist unklar. Schweden hingegen stuft derartige Erzeugnisse 2004 aufgrund des Statingehaltes als Arzneimittel ein.

¹² Verordnung (EU) Nr. 212/2014 zur Änderung der Verordnung (EG) 1881/2006 hinsichtlich des Höchstgehaltes für den Kontaminanten Citrinin in Nahrungsergänzungsmitteln auf Basis von Reis, der durch den Schimmelpilz *Monascus purpureus* fermentiert wurde vom 06.03.2014 (ABl. Nr. L 67 S. 3).

¹³ http://ec.europa.eu/food/food/biotechnology/novelfood/nfnetweb/mod_search/index.cfm?action=mod_search.details&se- qfce=533, Zugriff 25.07.2013.

¹⁴ http://web-gate.ec.testa.eu/NF_NET/logon.do, Zugriff 25.07.2013 (Passwortgeschützter beschränkter Zugriff).

Nähere Unterlagen und Begründungen zu den Einstufungen in Italien und Schweden liegen hier nicht vor.

3.2 Ergebnisse des BVL, BfR, BfArM und des Arbeitskreises ALS

Sowohl das BVL als auch der ALS kommen in mehreren Vorgängen zu Produkten mit Rotschimmelreis zu dem Ergebnis, dass derartige Erzeugnisse mit einer Tagesdosis von Monakolin K ab 10 mg nicht als Lebensmittel eingestuft werden können. Das BfR verwies hierzu auf wesentliche Risiken bei der Anwendung von Monakolin K in einer täglichen Dosierung von 10 mg und auf das nephrotoxische Potential von Citrinin. Das im Gutachten des BfR bewertete Nahrungsergänzungsmittel mit rot fermentiertem Reis als Zutat, das mit der empfohlenen Tagesverzehrsmenge 10 mg Monakolin K zuführt, wurde daher als nicht sicheres Lebensmittel im Sinne des Art. 14 der Verordnung (EG) Nr. 178/2002¹⁵ angesehen. Das BfArM warnte bereits 2002 vor dem Verzehr von Nahrungsergänzungsmitteln mit Red Rice¹⁶ und kam in drei Entscheidungen zur Zulassungspflicht eines Arzneimittels gemäß § 21 Abs. 4 AMG³ im Jahr 2015 zu dem Ergebnis, dass Produkte mit 10 mg Monakolin K als Arzneimittel einzustufen sind^{17, 18, 19}. Die Bescheide sind derzeit noch nicht bestandskräftig.

3.3 Bewertung durch EFSA und Zulassung von gesundheitsbezogenen Angaben nach Verordnung (EG) Nr. 1924/2006⁶

Auf Anfrage der Europäischen Kommission hat die Europäische Behörde für Lebensmittelsicherheit (European Food Safety Authority, EFSA) eine Stellungnahme zur Begründung von Health Claims veröffentlicht, die sich auf Monakolin K aus Rotschimmelreis und den Erhalt normaler LDL-Cholesterinspiegel bezieht²⁰. Die Einschätzung der EFSA stützte sich auf zwei klinische Studien [3, 21], die einen Effekt von Rotschimmelreispräparaten ab einer täglichen Dosis von ca. 10 mg Monakolin K auf den LDL-Cholesterinspiegel bei Personen mit Hypercholesterinämie gezeigt haben, sowie auf die bekannte pharmakologische Wirkung von Lovastatin als Hemmstoff der HMG-CoA Reduktase. Nach Ansicht der EFSA besteht eine Ursache-Wirkungsbeziehung zwischen dem Verzehr von Monakolin K aus Rotschimmelreis und dem Erhalt normaler LDL-Cholesterinspiegel. Um die ausgelobten Wirkungen zu erreichen, müssen 10 mg Monakolin K pro Tag über Rotschimmelreispräparate aufgenommen werden^{21,22}.

Nach Art. 13 der Verordnung (EG) Nr. 1924/2006⁶ in Verbindung mit Art. 1 der Verordnung (EU) Nr. 432/2012²³ wurde die gesundheitsbezogene Angabe zugelassen: „*Monakolin K aus Rotschimmelreis trägt zur Aufrechterhaltung eines normalen Cholesterinspiegels im Blut bei*“ unter der Bedingung,

¹⁵ Gesundheitliche Bewertung des Bundesinstituts für Risikobewertung. „Beurteilung eines Nahrungsergänzungsmittels mit Rotschimmelreis („XXX“, Kapseln) vom 17.06.2014 und 17.12.2014

¹⁶ BfArM, Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, BfArM warnt vor Red Rice-Produkten. Pressemitteilung 17/2002, 2002.

¹⁷ BfArM (2015a). Entscheidung über die Zulassungspflicht eines Arzneimittels gemäß § 21 Abs. 4 AMG; Az.: 11.1.04-3418-178948/14 vom 24.08.2015.

¹⁸ BfArM (2015b). Entscheidung über die Zulassungspflicht eines Arzneimittels gemäß § 21 Abs. 4 AMG; Az.: 11.1.04-3418-216903/14 vom 24.08.2015.

¹⁹ BfArM (2015c). Entscheidung über die Zulassungspflicht eines Arzneimittels gemäß § 21 Abs. 4 AMG; Az.: 11.1.04-3418-83271/14 vom 24.08.2015.

²⁰ Opinion zu EFSA-Q-2012-00736, EFSA Journal 2013;11(2):3084.

²¹ Opinion zu EFSA-Q-2008-2384 und 2436, EFSA Journal 2011;9(7):2304.

²² Opinion zu EFSA-Q-2013-00366, Supporting Publications 2013: EN-423.

²³ Verordnung (EU) Nr. 432/2012 zur Festlegung einer Liste zulässiger anderer gesundheitsbezogener Angaben über Lebensmittel als Angaben über die Reduzierung eines Krankheitsrisikos sowie die Entwicklung und die Gesundheit von Kindern vom 16.05.2012 (ABl. Nr. L 136 S. 1), zuletzt geändert durch Art. 3 ÄndVO (EU) 2015/539 vom 31. 3. 2015 (ABl. Nr. L 88 S. 7).

dass mit dem beworbenen Produkt eine tägliche Aufnahme von 10 mg Monakolin K gewährleistet ist²¹.

Ein neuer Antrag (EFSA Opinion Q-2012-00736²⁰) auf Zulassung einer gesundheitsbezogenen Angabe bezüglich der Aufrechterhaltung eines normalen Cholesterinspiegels mit einer Verwendungsmenge von 4,48 mg/Tag wurde abgewiesen, da der postulierte Effekt nicht statistisch signifikant belegt werden konnte. Auf den bereits zugelassenen Claim mit den Verwendungsbedingungen wurde verwiesen²⁰. Auch ein Kommentar des Antragsstellers mit erneuter Studienvorlage zur Wirksamkeit eines Rotschimmelreis-Produktes mit einem Monakolin K-Gehalt von 7,2 mg/Tag führte nicht zu einer Änderung der Bewertung durch die EFSA²². In der Antwort darauf wurde vielmehr von der EFSA darauf verwiesen, dass diese Studien bereits bei der ersten Bewertung von 2011 berücksichtigt wurden und zur Festsetzung der Aufnahme von täglich 10 mg Monakolin K als Voraussetzung zur Verwendung des Claims geführt haben^{21,22}.

Zu den Studien, die der Antragssteller vorgelegt hatte und die die EFSA der Bewertung zugrunde gelegt hat, ist kritisch anzumerken, dass die ausgewerteten Studien an Patienten mit Hypercholesterinämie durchgeführt wurden. In diesen Fällen ist von einer eindeutig arzneilichen Verwendung auszugehen. Der für Lebensmittel nach der VO (EG) Nr. 1924/2006⁶ zugelassene Claim gilt aber für die erwachsene „Normalbevölkerung“, nicht für Patienten (*“The target population is adults in the general population”*).

Zudem sind Lovastatin-haltige Präparate ab der Dosierung von 10 mg/Tag als Arzneimittel zugelassen (vgl. 2.4 und 3.2).

Die Zulassung eines Claims für Rotschimmelreis-Produkte ist jedoch nicht gleichbedeutend mit einer generellen Einstufung solcher Produkte als Lebensmittel und Zulassung für das Inverkehrbringen. Darauf wird im Disclaimer zur Opinion zu EFSA-Q-2008-2384²¹ und im Erwägungsgrund 17 zu Verordnung (EU) Nr. 432/2012²³ wie folgt hingewiesen: *„Für den Zusatz von Stoffen zu Lebensmitteln bzw. ihre Verwendung in Lebensmitteln wie auch für die Einstufung von Produkten als Lebensmittel oder Arzneimittel gelten spezifische EU- und einzelstaatliche Rechtsvorschriften. Eine gemäß der Verordnung (EG) Nr. 1924/2006⁶ getroffene Entscheidung über eine gesundheitsbezogene Angabe, wie die Aufnahme in die Liste zulässiger Angaben gemäß Artikel 13 Absatz 3 der genannten Verordnung, ist nicht gleichbedeutend mit einer Zulassung für das Inverkehrbringen des Stoffes, auf den sich die Angabe bezieht, einer Entscheidung darüber, ob der Stoff in Lebensmitteln verwendet werden darf, bzw. einer Einstufung eines bestimmten Produkts als Lebensmittel.“* Die EFSA beurteilt bei der Prüfung der eingereichten Claim-Anträge lediglich die vorgelegte wissenschaftliche Begründung für den beantragten Health Claim, nicht die Sicherheit.

Auf der Sitzung der Arbeitsgruppe über Nährwert- und gesundheitsbezogene Angaben der EU-Kommission hat Frankreich am 24. Februar 2014 eine Ausarbeitung vorgelegt, wonach auch Dosierungen unter 10 mg/Tag Monakolin bereits die cholesterinsenkende Wirkung zeigen. Auch Nebenwirkungen seien unterhalb von 10 mg/Tag beschrieben worden, daher wurde in Frankreich auf der Internetseite der ANSM (Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé) eine Warnmeldung zu Rotschimmelreisprodukten eingestellt²⁴. Auch die ANSES (Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail) hat eine Empfehlung zu Nahrungsergänzungsmitteln mit Rotschimmelreis veröffentlicht²⁵. Weiterhin gibt es eine Einschätzung des Schweizer Bundesamtes für Lebensmittelsicherheit und Veterinärwesen, wonach Rotschimmelreis in der Schweiz weder

²⁴<http://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Complements-alimentaires-a-base-de-levure-de-riz-rouge-mises-en-garde-de-l-ANSM-Point-d-information>, Abruf 07.05.2015.

²⁵ <https://www.anses.fr/en/content/red-yeast-rice-based-food-supplements>, Abruf 18.06.2015.

als Arzneimittel zugelassen noch als Lebensmittel verkehrsfähig ist. Es ist deshalb in der Schweiz nicht verkehrsfähig²⁶.

Aufgrund der Einwände der EU-Mitgliedsstaaten zur Zulassung des Claims für Rotschimmelreisprodukte wurde auf der Sitzung der Arbeitsgruppe der EU-Kommission über Nährwert- und gesundheitsbezogene Angaben am 08. Juni 2015 in Brüssel ein Änderungsentwurf für die Bedingungen zur Verwendung des Claims eingebracht. Danach wird der Claim nur noch auf Nahrungsergänzungsmittel („food supplements“) bezogen. In der Diskussion, aber noch nicht rechtsverbindlich verabschiedet, sind derzeit die folgenden Warnhinweise:

“Food supplements bearing this health claim must include the following easily visible statements:

- 1. a statement that the product is not intended for people who do not need to control their blood cholesterol level*
- 2. a statement that patients on cholesterol lowering medication should only consume the product under medical supervision*
- 3. a statement that the product is not suitable for children, pregnant women, breastfeeding women, statin-intolerant people.”*

3.4 Rechtsprechung zu Produkten mit Rotschimmelreis

Zum Zeitpunkt der Beurteilung durch den Europäischen Gerichtshof (EuGH) 2009²⁷ lag für Produkte mit einer Tagesdosis an Monakolin K von 3,99 mg kein wissenschaftlicher Nachweis für eine nennenswerte pharmakologische Wirkung vor. Ein derartiger Nachweis ist aber für die Einstufung als Funktionsarzneimittel notwendig.

Für eine Einstufung als Präsentationsarzneimittel ist das Gesamtbild aus Aufmachung der Packung und Werbung zu berücksichtigen.

3.4.1 Urteil des EuGH v. 15.01.2009, C-140/07 – Rotschimmelreis²⁷

2002 wurde ein Produkt, das rot fermentierten Reis enthält, in Deutschland in den Handel gebracht. Die Etikettierung enthält u. a. folgende Angaben: „Red Rice, 330 mg ... Nahrungsergänzung mit rot fermentiertem Reis ... Eine Kapsel [entspricht] 1,33 mg Monakolin K“. Die Verwendungsempfehlung lautete: „Als Nahrungsergänzungsmittel 1 – 3 x täglich 1 Kapsel“. Die Tagesdosis betrug somit 3,99 mg Monakolin K.

Der EuGH urteilte, dass die Einstufung eines Produktes als Funktionsarzneimittel den wissenschaftlichen Nachweis der pharmakologischen Wirkung erfordert. Ein Produkt ist dann ein Funktionsarzneimittel, wenn es aufgrund seiner Dosierung bei bestimmungsgemäßem Gebrauch geeignet ist, die menschlichen physiologischen Funktionen durch eine pharmakologische, immunologische oder metabolische Wirkung nennenswert zu beeinflussen. Das BVerwG^{28, 29} kam daher unter Berücksichtigung des EuGH-Urteils²⁷ zu dem Schluss, dass die pharmakologische Wirkung einer Tagesdosis von bis zu 3,99 mg Monakolin K pro Tag nicht wissenschaftlich nachgewiesen sei, aber auch nicht mit Gewissheit verneint werden könne. Es sei nicht möglich, ein Produkt bei dem bloßen Verdacht einer pharmakologischen Wirkung als Funktionsarzneimittel einzustufen.

²⁶ Bundesamt für Lebensmittel und Veterinärwesen (BLV): Rotschimmelreis. <http://www.blv.admin.ch/themen/04678/04711/05464/index.html?lang=de> Abruf 28.10.2015.

²⁷ Europäischer Gerichtshof (2009). Urteil vom 15.01.2009, Aktenzeichen: C-140/07.

²⁸ Bundesverwaltungsgericht (2006). Vorlagebeschluss vom 14.12.2006, Aktenzeichen: 3 C 38/06.

²⁹ Bundesverwaltungsgericht (2009). Urteil vom 26. Mai 2009, Aktenzeichen: 3 C 5/09.

Die Zweifelsfallregelung nach Art. 2 Abs. 2 Richtlinie 2001/83/EG² könne nur dann auf ein Produkt angewendet werden, wenn dessen Eigenschaft als Funktionsarzneimittel wissenschaftlich nachgewiesen sei.

3.4.2 Urteil des OVG Lüneburg v. 03.02.2011, 13 LC 92/09 – Rotschimmelreis

Das Urteil des Obergerverwaltungsgericht (OVG) Lüneburg³⁰ beschäftigt sich mit der Frage der Einstufung als Präsentationsarzneimittel und führt dazu aus:

„Einzelne Werbeaussagen im Internet in Bezug auf ein ausdrücklich als Nahrungsergänzungsmittel bezeichnetes Produkt, die als solche unter das Verbot krankheitsbezogener Werbung des § 12 Abs. 1 Nr. 1 LFGB³¹ oder als Angaben zur Reduzierung eines Krankheitsrisikos in den Anwendungsbereich der Verordnung (EG) Nr. 1924/2006 ("Health-Claims-Verordnung")⁶ fallen können (hier: wissenschaftlich ausgestaltete Beschreibung einer Unterbrechung der körpereigenen Cholesterinsynthese), vermögen die Eigenschaft des Produkts als Präsentationsarzneimittel nicht zu begründen, wenn sie aus Sicht eines durchschnittlich informierten Verbrauchers für das Gesamtbild der Produktpräsentation nicht prägend sind“.

4 Ergebnis

Gemäß einem Urteil des Europäischen Gerichtshofs sind für die Entscheidung, ob ein Produkt unter die Definition eines Arzneimittels gem. § 2 Abs. 1 Nr. 2a AMG³ bzw. Art. 1 Nr. 2 b der Richtlinie 2001/83² fällt, alle Merkmale eines Erzeugnisses zu berücksichtigen, *„insbesondere die Zusammensetzung, seine pharmakologischen, immunologischen oder metabolischen Eigenschaften – wie sie sich beim jeweiligen Stand der Wissenschaft feststellen lassen –, die Modalitäten des Gebrauchs, der Umfang der Verbreitung, seine Bekanntheit bei den Verbrauchern und die Risiken, die seine Verwendung mit sich bringen kann“* (EuGH, 2009²⁷; EuGH, 2005³²). Dieses Prinzip ist auch als „Mosaik-Prinzip“ bekannt und ist sinngemäß auch auf Arzneimittel gem. § 2 Abs. 1 Nr. 1 AMG³ bzw. Art. 1 Nr. 2a der Richtlinie 2001/83² (sog. Präsentationsarzneimittel) anzuwenden.

4.1 Einstufung als Arzneimittel

Produkte mit dem Bestandteil Rotschimmelreis, die als Lebensmittel (ergänzende bilanzierte Diät, Nahrungsergänzungsmittel) in Verkehr gebracht werden, jedoch aufgrund der Aufmachung, insbesondere der Kennzeichnung oder aufgrund des Internetauftritts der Hersteller (VG Baden-Württemberg, 2010³³; BVerwG, 2009²⁹), ausdrücklich zur Vorbeugung, Behandlung oder Linderung von Krankheiten oder krankhaften Beschwerden bestimmt sind, können den Tatbestand eines Arzneimittels gem. § 2 Abs. 1 Nr. 1 AMG³ (sog. Präsentationsarzneimittel) erfüllen.

Produkte, die dem Anwender/Verbraucher eine Tagesdosis von mindestens 5 mg Monakolin K (syn. Lovastatin) zuführen, rufen eine nennenswerte pharmakologische Wirkung hervor.

Umfangreiche klinische Studien für Lovastatin in einer Tagesdosierung von 10 mg sind verfügbar, jedoch liegen auch Hinweise für eine therapeutische Wirksamkeit bei einer Tagesdosierung von 5 mg

³⁰ Obergerverwaltungsgericht Lüneburg (2011), Urteil vom 03.02.2011, Aktenzeichen: 13 LC 92/09.

³¹ Lebensmittel-, Bedarfsgegenstände- und Futtermittelgesetzbuch (Lebensmittel- und Futtermittelgesetzbuch - LFGB) In der Fassung der Bekanntmachung vom 22. August 2011 (BGBl. I S. 1770). Zuletzt geändert durch Art. 1 Zweite ÄndVO vom 3. 8. 2012 (BGBl. I S. 1708).

³² Europäischer Gerichtshof (2005). Urteil vom 09.06.2005, Aktenzeichen: C-211/03.

³³ Verwaltungsgerichtshof Baden-Württemberg (2010). Urteil vom 11. Februar 2010, Aktenzeichen: 9 S 3331/08.

vor [5, 30]. Die therapeutische Wirksamkeit ist kein notwendiges Element einer pharmakologischen Wirkung, sondern Teil der Beurteilung im Rahmen der Zulassung. Jedoch ist die therapeutische Wirksamkeit ein Beleg dafür, dass das Produkt eine pharmakologische (oder metabolische) Wirkung entfaltet^{34,35}. In einem Urteil vertrat das Bundesverwaltungsgericht die Auffassung, dass „zwar kein positiver Wirksamkeitsnachweis erforderlich“ sei, „aber zumindest ein halbwegs gesicherter wissenschaftlicher Erkenntnisstand vorliegen“ müsse, „der einen tragfähigen Rückschluss auf die Wirkungen des Produkts erlaube“^{36,37}. Aus dem Graphenverlauf in Abbildung 1 unter Nr. 2.5 und den vorliegenden Studien zu einer Tagesdosis von 5 mg Monakolin K, ist auf eine nennenswerte pharmakologische Wirkung bereits ab einer Tagesdosis von 5 mg zu schließen und wurde nach der Modellberechnung der BMD-Methode mit 6 mg bestätigt.

Die im Rahmen dieser Empfehlung durchgeführten Untersuchungen widerlegen Publikationen, wonach Monakolin K in größerer Menge in frischen Champignons oder Austernseitlingen natürlicherweise enthalten seien. Im Falle von frischen Champignons lag der Gehalt unterhalb der Nachweisgrenze von 2 µg/100 g Frischgewicht. Für die Aufnahme von 5 mg Monakolin K/Tag müssten etwa 250 kg Champignons bzw. Austernseitlinge verzehrt werden.

Die durch VO (EU) Nr. 432/2012²³ zugelassene gesundheitsbezogene Angabe zu Rotem Reis bzw. Monakolin K in einer Menge von 10 mg/Tag beeinflusst eine Einstufung als Funktionsarzneimittel nicht. In Erwägungsgrund Nr. 17 der VO (EU) 432/2012²³ wird geschrieben, dass eine gemäß VO (EG) Nr. 1924/2006⁶ getroffene Entscheidung über eine gesundheitsbezogene Angabe nicht gleichbedeutend mit einer Zulassung für das Inverkehrbringen des Stoffes ist, auf den sich die Angabe bezieht, bzw. mit einer Entscheidung über die Einstufung eines bestimmten Produktes als Lebensmittel. Denn ausdrücklich wird darauf hingewiesen, dass für die Einstufung von Produkten als Lebensmittel oder Arzneimittel die spezifischen EU- und nationalstaatlichen Rechtsvorschriften gelten.

Bei Vorliegen eines Arzneimittels ist zu beachten, dass Lovastatin (syn. Monakolin K) in der Anlage 1 der Arzneimittelverschreibungsverordnung (AMVV)⁴ aufgeführt ist, so dass es sich bei Produkten mit einer Tagesdosierung von mindestens 5 mg Monakolin K gemäß § 1 AMVV⁴ um verschreibungspflichtige Arzneimittel handelt.

4.2 Einstufung als Lebensmittel

Bei der Beurteilung der Aufmachung und Bewerbung von Erzeugnissen mit Rotschimmelreis sind weiterhin das Verbot, Lebensmitteln Eigenschaften der Vorbeugung, Behandlung oder Heilung einer Krankheit zuzuschreiben, i. S. des Art. 7 (3) und (4) der Verordnung (EU) Nr. 1169/2011⁵ (bis 05.12.2014 Verbot, den Anschein eines Arzneimittels zu erwecken nach § 11 Abs. 1 Nr. 4 LFGB³¹ und der krankheitsbezogenen Werbung nach § 12 LFGB³¹) sowie die Regelungen für gesundheitsbezogene Angaben nach der Verordnung (EG) Nr. 1924/2006⁶ zu beachten.

Die gesundheitsbezogene Angabe (Health-Claim) für Roten Reis wurde in Verbindung mit einer Tagesdosierung von 10 mg Monakolin K zugelassen. Da allerdings ab einer Tagesdosis von 5 mg eine pharmakologische Wirkung vorliegt, kann diese gesundheitsbezogene Angabe in Deutschland nicht verwendet werden.

Erzeugnisse, die als Nahrungsergänzungsmittel mit weniger als 5 mg Monakolin K im Verkehr sind, sind gegebenenfalls aufgrund der in der Regel fehlenden Standardisierung der Monakolingehalte, der

³⁴ Verwaltungsgericht Köln (2014). Urteil vom 8. April 2014, Aktenzeichen: 7 K 3150/12

³⁵ Bundesverwaltungsgericht (2006b). Urteil vom 14.12.2006, Aktenzeichen: 3 C 40.05.

³⁶ Verwaltungsgericht Köln (2015). Urteil vom 28. April 2015, Aktenzeichen: 7 K 395/13

³⁷ Bundesverwaltungsgericht (2007b). Urteil vom 25. Juli 2007, Aktenzeichen: 3 C 21.06.

Gefahr von unerwünschten Wirkungen des Monakolin K, der fehlenden ärztlichen Kontrolle des Verzehr oder enthaltener, weiterer toxikologisch bedenklicher Inhaltsstoffe als nicht sichere Lebensmittel zu beurteilen (Art. 14 Verordnung (EG) Nr. 178/2002¹). Hierzu wird auch auf die Ausführungen der Deutsche Forschungsgemeinschaft, Senatskommission zur gesundheitlichen Bewertung von Lebensmitteln (SKLM) zu weiteren toxischen Stoffwechselprodukten der verwendeten *Monascus*-Stämme wie Pigmenten (siehe oben, 2.5.3) verwiesen [2]. Es ist jedoch ausdrücklich darauf hinzuweisen, dass die EFSA bei der Zulassung der gesundheitsbezogenen Angabe ausschließlich die Unterlagen nach der Datenlage, jedoch nicht in Bezug auf unerwünschte Wirkungen bzw. Risiken in einer Dosierung von 10 mg/Tag beurteilt hat. Das BfR kam in einer Stellungnahme¹⁵ zu einem Produkt mit 10 mg Monakolin K pro Tag zu dem Ergebnis, dass dieses aufgrund wesentlicher Risiken (insbesondere Myopathien) als nicht sicher im Sinne von Art. 14 der Verordnung (EG) Nr. 178/2002¹ zu beurteilen sei. Die geprüften und umfangreichen Angaben zur Anwendungssicherheit in der Gebrauchsinformation Lovastatinhaltiger Arzneimittel ließen sich nicht ohne weiteres auf Lebensmittel übertragen. Zudem sei der Gehalt für das seinerzeit vom BfR beurteilte Produkt an Citrinin und das damit verbundene nephrotoxische Potential dieser Rotschimmelpilz-Zubereitung nicht bekannt.

4.3 Andere Lebensmittel als Nahrungsergänzungsmittel

Die Verwendung von Rotschimmelreis in anderen Lebensmitteln als Nahrungsergänzungsmitteln, also auch die Verwendung in diätetischen Lebensmitteln, bedarf unabhängig vom Monakolin K-Gehalt der Zulassung nach der Novel Food-Verordnung (Verordnung (EG) Nr. 258/97)⁸ (siehe 3.1). Diese liegt nach derzeitigem Rechtsstand nicht vor. Gemäß § 3 Abs. 1 Neuartige Lebensmittel- und Lebensmittelzutaten-Verordnung (NLV)³⁸ dürfen neuartige Lebensmittel und Lebensmittelzutaten nicht ohne Genehmigung in den Verkehr gebracht werden.

5 Empfehlung

Jedes Produkt ist im Rahmen einer Einzelfallentscheidung individuell zu begutachten, wobei das sogenannte Mosaikprinzip anzuwenden ist. Bei Nahrungsergänzungsmitteln kann die Aufmachung bzw. Auslobung entweder zur Einstufung als Arzneimittel oder als Lebensmittel führen. Produkte mit einer Monakolin K-Dosis ab 5 mg pro Tag weisen eine erhebliche pharmakologische/metabolische Wirkung auf und können daher unabhängig von ihrer Aufmachung als Arzneimittel eingestuft werden. Produkte unterhalb einer Dosierung von 5 mg pro Tag sind gegebenenfalls als nicht sicher im Sinne von Art. 14 der Verordnung (EG) Nr. 178/2002¹ anzusehen. In anderen Lebensmitteln, z. B. diätetischen Lebensmitteln, ist eine Verwendung der Zutat Rotschimmelreis bzw. Monakolin K nicht zulässig, da es sich um eine neuartige Lebensmittelzutat handelt und eine entsprechende Zulassung gemäß der Verordnung (EG) Nr. 258/97⁸ nicht vorliegt. Gemäß § 3 Abs. 1 NLV³⁸ dürfen neuartige Lebensmittel und Lebensmittelzutaten nicht ohne Genehmigung in den Verkehr gebracht werden.

³⁸ Neuartige Lebensmittel- und Lebensmittelzutaten-Verordnung in der Fassung der Bekanntmachung vom 14. Februar 2000 (BGBl. I S. 123), die zuletzt durch die Bekanntmachung vom 27. Mai 2008 (BGBl. I S. 919) geändert worden ist

6 Referenzen

- [1] Wang TH, Lin TF. (2007) *Monascus rice products*. Adv Food Nutr Res. 53:123-59.
- [2] DFG Senatskommission zur gesundheitlichen Bewertung von Lebensmitteln (SKLM). (2012) Toxikologische Bewertung von Rotschimmelreis: Aktualisierung, Endfassung vom 18.12.2012.
- [3] 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. 69:231-6.
- [4] Ma J, Li Y, Ye Q, Li J, Hua Y, Ju D, Zhang D, Cooper R, Chang M. (2000) Constituents of red yeast rice, a traditional Chinese food and medicine. J Agric Food Chem 48:5220-5.
- [5] Heber D, Lembertas A, Lu QY, Bowerman S, Go VL. (2001) An analysis of nine proprietary Chinese red yeast rice dietary supplements: implications of variability in chemical profile and contents. J Altern Complement Med. 7:133-9.
- [6] Bennett JW, Klich M. (2003) Mycotoxins. Clin Microbiol Rev. 16:497-516.
- [7] Flajs D, Peraica M. (2009) Toxicological properties of citrinin. Arh Hig Rada Toksikol. 60:457-64.
- [8] Lin SY, Chen YK, Yu HT, Barseghyan GS, Asatiani MD, Wasser SP, Mau JL. (2013) Comparative Study of Contents of Several Bioactive Components in Fruiting Bodies and Mycelia of Culinary-Medicinal Mushrooms, International Journal of Medicinal Mushrooms, 15(3): 315–323.
- [9] Alarcón J, Aguila S, Arancibia-Avila P, Fuentes O, Zamorano-Ponce E, Hernández M. (2003) Production and Purification of Statins from *Pleurotus ostreus* (Basidiomycetes) Strains, Zeitschrift für Naturforschung 58c, 62-64.
- [10] Nigam VK, Dhar R, Agarwal A, Khandelwal AK, Mohan MK, Vidyarthi AS, Ghosh P. (2014) Studies on production of fungal secondary metabolite lovastatin, International Journal of Advanced Research 2, 978-986.
- [11] Gunde-Cimerman N, Cimerman A. (1995) *Pleurotus* Fruiting Bodies Contain the Inhibitor of 3-Hydroxy-3-Methylglutaryl-Coenzyme A Reductase – Lovastatin, Experimental Mycology 19, 1 – 6.
- [12] Lee JW, Lee SM, Gwak KS, Lee JY, Coi IG. (2006) Screening of Edible Mushrooms for the Production of Lovastatin and its HMG-CoA Reductase Inhibitory Activity, The Korean Journal of Microbiology 42, (2), 83-88.
- [13] Lo YC, Lin SY, Ulziijargal E, Chen SY, Chien RC, Tzou YJ, Mau JL. (2012) Comparative Study of Contents of Several Bioactive Components in Fruiting Bodies and Mycelia of Culinary-Medicinal Mushrooms, International Journal of Medicinal Mushrooms 14(4): 357 – 363.
- [14] Chen SY, Ho KJ, Hsieh YJ, Wang LT, Mau JL. (2012) Contents of lovastatin, γ -aminobutyric acid and ergothioneine in mushroom fruiting bodies and mycelia, LWT Food Science and Technology 47; 274 – 278.
- [15] Bötticher W. (1974) Technologie der Pilzverwertung, Verlag Eugen Ulmer, Stuttgart, 1974
- [16] Keusgen M, Philipps-Universität Marburg, „Wie gesund sind Pilze?“, <https://www.uni-marburg.de/fb16/ipc/aktuelles/news/2015/2015-11-30> (Abgerufen 21.12.2015)
- [17] Arzneibuch-Kommentar. (2014) Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, Stuttgart, Monographie Lovastatin.

-
- [18] Mahley RW, Bersot TP. (2006) Drug Therapy for hypercholesterinemia and dyslipidemia. Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, 11th Edition. MacGraw Hill, New York, pp-933-966.
- [19] Fachinformation: Lovastatin, z. B. Lovastatin Sandoz 20 mg Tabletten, Zul.-Nr.: 54348.01.00, Stand April 2011.
- [20] Law MR, Wald NJ, Rudnicka AR. (2003) Quantifying effect of statins on low density lipoprotein cholesterol, ischaemic heart disease, and stroke: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 326:1423.
- [21] Lin CC, Li TC, Lai MM. (2005) Efficacy and safety of *Monascus purpureus* Went rice in subjects with hyperlipidemia. *Eur J Endocrinol*. 153:679-86.
- [22] Halbert SC, French B, Gordon RY, Farrar JT, Schmitz K, Morris PB, Thompson PD, Rader DJ, Becker DJ. (2010) Tolerability of red yeast rice (2,400 mg twice daily) versus pravastatin (20 mg twice daily) in patients with previous statin intolerance. *Am J Cardiol*. 15; 105:198-204.
- [23] Bogsrud MP, Ose L, Langslet G, Ottestad I, Strøm EC, Hagve TA, Retterstøl K. (2010) HypoCol (red yeast rice) lowers plasma cholesterol - a randomized placebo controlled study. *Scand Cardiovasc J*. 44:197-200.
- [24] Liu J, Zhang J, Shi Y, Grimsgaard S, Alraek T, Fønnebo V. (2006) Chinese red yeast rice (*Monascus purpureus*) for primary hyperlipidemia: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Chin Med*. 1:4.
- [25] Yan H, Wang, Zhou J. (1999) Effects of Zhibituo on cardiac function and blood lipids in coronary heart disease. *New Drugs and Clinical Remedies*, 16 (Suppl.1), 97-99.
- [26] Li JJ, Lu ZL, Kou WR, Chen Z, Wu YF, Yu XH, Zhao YC. (2009) Beneficial impact of Xuezhikang on cardiovascular events and mortality in elderly hypertensive patients with previous myocardial infarction from the China Coronary Secondary Prevention Study (CCSPS). *Chinese Coronary Secondary Prevention Study Group*. *J Clin Pharmacol* 49:947-56.
- [27] The Lovastatin Study Group II (1986) Therapeutic response to lovastatin (mevinolin) in nonfamilial hypercholesterolemia. A multicenter study. The Lovastatin Study Group II. *JAMA* 256:2829-34.
- [28] Illingworth DR, Sexton GJ (1984). Hypocholesterolemic effects of Mevinolin in patients with heterozygous familial hypercholesterolemia. *J. Clin. Invest*. 74: 1972-1978.
- [29] Verhoeven V, Lopez Hartmann M, Remmen R, Wens J, Apers S, Van Royen P (2013). Red yeast rice lowers cholesterol in physicians – a double blind, placebo controlled randomized trial. *Complementary and Alternative Medicine* 13:178.
- [30] Saseen, JJ, Borgelt LM, Carter BL, Julia A. Rawlings JA. (1999) Efficacy of lovastatin 5 mg/day and 10 mg/day in reducing low-density lipoprotein cholesterol. *Pharmacotherapy*, 485. (Abstracts International Congress on Clinical Pharmacy, April 11–14, 1999 Orlando, Florida, Abstract 57).
- [31] Lachenmeier D, Steffen C, el-Atma O, Maixner S, Löbell-Behrends D, Kohl-Himmelseher M. (2012) What is a food and what is a medicinal product in the Europe an Union? Use of the benchmark dose (BMD) methodology to define a threshold for “pharmacological action”. *Regulatory Toxicology and Pharmacology* 64: 286-295.
- [32] Shitara Y, Sugiyama Y. (2006) Pharmacokinetic and pharmacodynamic alterations of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A () reductase inhibitors: drug-drug interactions and interindividual differences in transporter and metabolic enzyme functions. *Pharmacol Ther*. 112(1):71-105.

-
- [33] Hsiang B, Zhu Y, Wang Z, Wu Y, Sasseville V, Yang WP, Kirchgessner TG. (1999) A novel human hepatic organic anion transporting polypeptide (OATP2). Identification of a liver-specific human organic anion transporting polypeptide and identification of rat and human hydroxymethylglutaryl-CoA reductase inhibitor transporters. *J Biol Chem.* 274(52):37161-8.
- [34] Evans WE, Relling MV. (2004) Moving towards individualized medicine with pharmacogenomics. *Nature.* 429:464-8.
- [35] Nishizato Y, Ieiri I, Suzuki H, Kimura M, Kawabata K, Hirota T, Takane H, Irie S, Kusuhara H, Urasaki Y, Urae A, Higuchi S, Otsubo K, Sugiyama Y. Polymorphisms of OATP-C (SLC21A6) and OAT3 (SLC22A8) genes: consequences for pravastatin pharmacokinetics. (2003) *Clin Pharmacol Ther.* 73(6):554-65.
- [36] Thompson PD, Clarkson P, Karas RH. (2003) Statin-associated myopathy. *JAMA.* 289:1681-90.
- [37] Polsani VR, Jones PH, Ballantyne CM, Nambi V. (2008) A case report of myopathy from consumption of red yeast rice. *J Clin Lipidol.* 2:60-2.
- [38] Smith DJ, Olive KE. (2003) Chinese red rice-induced myopathy. *South Med J.* 96:1265-7.
- [39] Lapi F, Gallo E, Bernasconi S, Vietri M, Menniti-Ippolito F, Raschetti R, Gori L, Firenzuoli F, Mugelli 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.* 66:572-4.
- [40] Schneck DW, Birmingham BK, Zalikowski JA, Mitchell PD, Wang Y, Martin PD, Lasseter KC, Brown CD, Windass AS, Raza A. (2004) The effect of gemfibrozil on the pharmacokinetics of rosuvastatin. *Clin Pharmacol Ther.* 75(5):455-63.
- [41] Prasad GV, Wong T, Meliton G, Bhaloo S. (2002) Rhabdomyolysis due to red yeast rice (*Monascus purpureus*) in a renal transplant recipient. *Transplantation.* 74:1200-1.
- [42] 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.* 50:1273-7. Erratum in: *J Hepatol.* 52:466.
- [43] Roselle H, Ekatan A, Tzeng J, Sapienza M, Kocher J. (2008) Symptomatic hepatitis associated with the use of herbal red yeast rice. *Ann Intern Med.* 149:516-7.
- [44] Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Bescheid zur Abwehr von Arznei-mittelrisiken, Stufe II: Arzneimittel, die HMG CoA-Reduktase Inhibitoren (Atorvastatin, Fluvastatin, Lovastatin, Pravastatin, Simvastatin, Pitavastatin, Rosuvastatin) enthalten: Erhöhtes Risiko von Diabetes mellitus als möglicher Klasseneffekt, 21.08.2012.
- [45] Bulletin zur Arzneimittelsicherheit (2011) – Informationen aus BfArM und PEI Ausgabe 2.
- [46] Phillips RD, Hayes AW, Berndt WO, Williams WL. (1980) Effects of citrinin on renal function and structure. *Toxicology* 16:123–37.
- [47] Pfohl-Leszkowicz A, Petkova-Bocharova T, Chernozemsky IN, Castegnaro M. (2002) Balkan endemic nephropathy and associated urinary tract tumours: a review on aetiological causes and the potential role of mycotoxins. *Food Addit Contam.* 19:282-302.
- [48] Petkova-Bocharova T, Castegnaro M, Michelon J, Maru V. (1991) Ochratoxin A and other mycotoxins in cereals from an area of Balkan endemic nephropathy and urinary tract tumours in Bulgaria. In: Castegnaro M, Pleština R, Dirheimer G, Chernozemsky IN, Bartsch H, editors. *Mycotoxins, endemic nephropathy and urinary tract tumours.* Lyon: IARC; p. 83-7.

-
- [49] Sabater-Vilar M, Maas RF, Fink-Gremmels J. (1999) Mutagenicity of commercial *Monascus* fermentation products and the role of citrinin contamination. *Mutat Res.* 444:7-16.
- [50] Martínková L, Patáková-Jůzlová P, Krent V, Kucerová Z, Havlíček V, Olšovský P, Hovorka O, Říhová B, Veselý D, Veselá D, Ulrichová J, Prikrylová V. (1999) Biological activities of oligoketide pigments of *Monascus purpureus*. *Food Addit Contam.* 16:15-24.
- [51] Shang XY, Li JJ, Liu MT, Li S, Liu Y, Wang YF, Huang X, Jin ZL. (2011) Cytotoxic steroids from *Monascus purpureus*-fermented rice. *Steroids* 76:10-11.
- [52] Ferse I, Langlitz M, Kleigrew K, Rzeppa S, Lenczyk M, Harrer H, Cramer B, Humpf HU. (2011) Isolation and structure elucidation of two new cytotoxic metabolites from red yeast rice. *Nat Prod Res.* 26:1914-21.
- [53] Su NW, Lin YL, Lee MH, Ho CY. (2005) Ankaflavin from *Monascus*-fermented red rice exhibits selective cytotoxic effect and induces cell death on Hep G2 cells. *J. Agric. Food Chem.* 53(6):1949-54.
- [54] Knecht A, Cramer B, Humpf HU. (2006) New *Monascus* metabolites: structure elucidation and toxicological properties studied with immortalized human kidney epithelial cells. *Mol Nutr Food Res.* 50:314-21.
- [55] Knecht A, Humpf HU. (2006) Cytotoxic and antimitotic effects of N-containing *Monascus* metabolites studied using immortalized human kidney epithelial cells. *Mol Nutr Food Res.* 50:406-12.