

NEDERLANDS TIJDSCHRIFT VOOR DE GENEESKUNDE

Gepubliceerd op 20-07-2016.

Aanvaard op 15-06-2016.

In print verschenen in week 32 2016.

Citeer dit artikel als: Ned Tijdschr Geneeskd. 2016;160:D99

## ‘Rode gist rijst’ als cholesterolverlager?

Een waarschuwing is op zijn plaats

Stand van zaken

20-07-2016

J.R.B.J. (Koos) Brouwers, Jeanine E. Roeters van Lennep en Angela H.E.M. Maas

- ‘Rode gist rijst’ (rode gefermenteerde rijst, RGR) wordt in de lekenpers aanbevolen als middel om de cholesterolwaarde te verlagen. Dit voedingssupplement bevat van nature een statine, monacoline K.
- Patiënten die RGR willen gebruiken, dienen het advies te krijgen alleen producten van gerenommeerde farmaceutische bedrijven in te nemen. De apotheker kan hierover adviseren.
- De gebruiker van RGR dient gewezen te worden op de potentiële geneesmiddelinteracties en ernstige risico’s bij gebruik tijdens de zwangerschap.
- RGR lijkt beter getolereerd te worden dan statines. Dit verschil in tolerantie is terug te voeren op de gebruikte doseringen. De dagdosering van RGR bevat gemiddeld minder statine dan de normdosering voor statines.
- De Nederlandse Voedsel- en Warenautoriteit moet op korte termijn de voedingssupplementen met RGR die in Nederland beschikbaar zijn testen om inzicht te krijgen in de kwaliteit.
- Verplichte registratie van RGR als kruidengeneesmiddel lijkt nodig om de kwaliteit en het monacolinegehalte te waarborgen en om de gezondheidsrisico’s te verminderen.

Statines zijn de meest voorgeschreven cholesterolverlagende geneesmiddelen. Bij chronisch gebruik ervaart echter 7-25% van de patiënten spierklachten in meer of mindere mate.<sup>1</sup> De laatste paar jaar wordt in de

lekenpers een ander middel aanbevelen om de cholesterolwaarde te verlagen: het voedingssupplement 'rode gist rijst' (rode gefermenteerde rijst, RGR). In de praktijk blijken artsen noch patiënten goed op de hoogte zijn van de eigenschappen en potentiële gevaren van RGR.

In dit artikel beschrijven wij de effectiviteit en veiligheid van RGR, met speciale aandacht voor genderverschillen.

## Achtergrond

RGR is een traditioneel Chinees voedingsmiddel dat wordt verkregen door fermentatie van rijst met de schimmel *Monascus purpureus*. De toepassing stamt uit de Ming-dynastie (1368-1644). In de oude Chinese farmacopee wordt de toepassing van RGR beschreven bij ziekten van het maag-darmstelsel, de bloedcirculatie of de stolling, en bij 'miltproblemen'. Het middel wordt in de Chinese en Japanse keuken vooral gebruikt als smaakverbeteraar en kleurmiddel van voedsel. Het bekendste voorbeeld is de pekingeend, waarvan de rode kleur verkregen wordt met RGR.

### Cholesterolverlagende werking van RGR

RGR bevat monacoline. Circa 90% van de monacoline bestaat uit monacoline K en de hydroxylzure, farmacologisch actieve vorm hiervan. Monacoline K wordt als de belangrijkste cholesterolverlagende component van RGR beschouwd. De farmaceutisch bereide stof lovastatine is chemisch identiek aan monacoline K.<sup>2</sup> Een natuurproduct als RGR zal echter altijd variabele gehalten monacoline bevatten.

Lovastatine is de eerste geregistreerde statine en is verkrijgbaar in een groot aantal landen, maar niet in Nederland. Lovastatine is het prototype van de statines. Het werd oorspronkelijk ontdekt als een stof die van nature in RGR voorkomt en wordt tegenwoordig bereid met behulp van de schimmel *Aspergillus terreus* onder 'Good manufacturing practice' (GMP)-condities. Voor dit product is een registratiedossier opgebouwd met fase I-, II- en III-studies aangevuld met postmarketingsurveillance. Zo'n dossier ontbreekt voor RGR.

### Status van RGR als voedingssupplement

RGR werd in 2001 erkend als voedingsmiddel door de Amerikaanse Food and Drug Administration (FDA). In 2011 erkende de European Food Safety Authority (EFSA) RGR als voedingssupplement met een medische claim.<sup>2</sup> In 2007 had de FDA de regels echter aangescherpt en vastgesteld dat RGR-voedingssupplementen alleen nog zijn toegestaan als ze géén monacoline K

(lovastatine) bevatten. Sindsdien wordt RGR met monacoline K in de Verenigde Staten aangemerkt als geneesmiddel. Dit werd mede ingegeven door de bevinding dat vóór 2007 een groot aantal preparaten werd 'verrijkt' met lovastatine. Voorts bleek het gehalte monacoline K in diverse RGR-producten met een factor 30 te variëren.<sup>3</sup>

De EFSA heeft bepaald dat een medische claim mogelijk is voor RGR-producten die 10 mg of meer monacoline K per dagdosis bevatten. Volgens de EFSA is namelijk afdoende aangetoond dat 10 mg zuivere monacoline K per dag een effect heeft op de LDL-cholesterolconcentratie.<sup>2</sup> Het is echter de vraag of de RGR-preparaten in Nederland aan die eis voldoen; daarom is een kritische blik op RGR-preparaten nodig.<sup>3</sup>

### Kwaliteitsverschillen en informatie

Het is voor artsen moeilijk om in de zelfzorgpreparaten van RGR het kaf van het koren te scheiden. Een zoektocht op internet leert dat er tientallen producten in Nederland en wereldwijd via natuurwinkels, drogisten en apothekers verkrijgbaar zijn. De doseeradviezen lopen daarbij uiteen van 1 tablet per dag (RGR-producten van Omega Pharma en Pharma Nord) tot 2 maal daags 2 capsules (RGR-product van de Natuurapotheek, voorheen: Monachol).

De bijsluiter van het Omega Pharma-product vermeldt dat de aanbevolen dagdosering van 1 tablet – met daarin 335 mg RGR – 10 mg monacoline K bevat. Een capsule van de Natuurapotheek bevat echter – volgens de Nederlandse bijsluiter – 600 mg 'roodrijstmeel' met 4,8 mg monacoline. De aanbevolen hoeveelheid van 4 capsules per dag bevat dus bijna 20 mg monacoline K. De Duitse bijsluiter van Monachol, dat identiek is aan het product van de Natuurapotheek, adviseert 1 capsule van 500 mg voor de nacht, maar deze bevat slechts 2 mg monacoline K; deze dosering is dus lager dan de door de EFSA aanbevolen dagdosis.

Het zal duidelijk zijn dat de hoeveelheid werkzame stof, de hulpstoffen en de onzuiverheden in het 'natuurproduct' RGR minder goed gekarakteriseerd zijn dan in tabletten of capsules met lovastatine.

### Effectiviteit RGR

Is de toepassing van RGR als cholesterolverlagend middel gerechtvaardigd bij mensen met een intolerantie voor statines? Om die vraag te beantwoorden

zochten wij in PubMed naar artikelen over klinisch onderzoek met RGR die verschenen in de periode januari 2006-april 2016.

#### De minimale dosering en productvariatie

Volgens de EFSA is er geen bewijs voor de effectiviteit van RGR als cholesterolverlagend middel, maar wel voor die van de component monacoline K. Vandaar dat er, zoals eerder gezegd, voor RGR als voedingssupplement alleen een medische claim gevoerd mag worden als de capsules of tabletten in de dagdosering 10 mg monacoline K bevatten.

Een analyse van 12 RGR-producten uit de VS laat zien dat de hoeveelheid monacoline K varieert van 0,99 tot 10,09 mg/capsule, in capsules van 600 mg per stuk.<sup>4</sup> Om voldoende monacoline K binnen te krijgen is dus soms 1 capsule voldoende, terwijl van een ander product tot wel 10 capsules per dag nodig zijn. Het totale monacolinegehalte in de producten varieerde van 1,36 tot 11,15 mg/capsule. Aan de overige monacolines wordt ook een cholesterolverlagende werking toegeschreven, maar kwantitatieve gegevens ontbreken. In 4 producten werd het mycotoxine citrinine aangetroffen, dat acute nierinsufficiëntie kan veroorzaken.<sup>4</sup>

#### Effect op cholesterol

Een recente Nederlandse meta-analyse toont aan dat RGR leidt tot een significante verlaging van de totale-cholesterolconcentratie met gemiddeld 0,77 mmol/l en tot een verlaging van de LDL-cholesterolconcentratie met gemiddeld 1,02 mmol/l.<sup>5</sup>

In een eerdere meta-analyse waren ook studies opgenomen die in het Chinees waren gepubliceerd en waarvan een deel placebogecontroleerd was; die analyse geeft veel informatie over de producten Xuezhikang-capsules (10 mg lovastatine per dagdosis), Zhibituo-tabletten (9 mg lovastatine per dagdosis) en Cholestin-capsules (5 mg lovastatine per dagdosis). Xuezhikang is in deze analyse het enige product dat voldoet aan de EFSA-eis van 10 mg monacoline K per dagdosis. Dit product gaf in placebogecontroleerde trials een afname van de LDL-cholesterolwaarde met 27-32%.<sup>6</sup>

In 7 reviews zijn de effecten van RGR op de waarden van totaal cholesterol en LDL-cholesterol weergegeven.<sup>5-11</sup> Deze resultaten zijn samengevat in de tabel.

**TABEL** Overzicht van reviews over het effect van rode gefermenteerde rijst op totaal cholesterol en LDL-cholesterol

Type review; jaar (aantal geïncludeerde studies)	aantal patiënten	afname totaal cholesterol; uitersten in mmol/l (gemiddelde)*	afname LDL-cholesterol; uitersten in mmol/l (gemiddelde)*	opmerking
meta-analyse; 2006 <sup>‡</sup> (n = 93)	9625	0,71-1,12 (0,91)	0,043-1,01 (0,73)	placebo-gecontroleerd
review; 2012 <sup>†</sup> (n = 22)	1831	14,9-23,7%§	21,3-27,7%§	afname vergelijkbaar met die in lovastatine-onderzoek*
meta-analyse; 2014 <sup>‡</sup> (n = 13)	804	0,8-1,13 (0,97)	0,71-1,03 (0,87)	placebo-gecontroleerd
review; 2015 <sup>†</sup> (n = 8)	5356	niet vermeld	20-42%	Voor zover vermeld bedroeg de dagdosis monacoline K 7,2-27 mg; de grootste afname in LDL-cholesterol trad op bij 27 mg/dag
systematische review en meta-analyse; 2015 <sup>†</sup> (n = 20)	6663	1,0-1,23 (0,77)	0,83-1,20 (1,02)	analyse ook gericht op veiligheid voor lever en nier; RGR werd vergeleken met placebo of statines
systematische review; 2015 <sup>†</sup> (n = 4)	1472	0,43-0,56 (0,50)	0,44-0,82 (0,63)	RGR werd vergeleken met placebo of statines alleen Chinese studies
systematische review; 2016 <sup>†</sup> (n = 10)	905	niet vermeld	afname vergelijkbaar met die door simvastatine, niet gekwantificeerd	9 van de 10 studies betroffen een vergelijking met simvastatine 10-20 mg/dag

RGR = 'rode gist rijst' (rode gefermenteerde rijst).

\* Tenzij anders aangegeven.

† Het effect op de lipiden was vergelijkbaar met dat van simvastatine, atorvastatine, pravastatine, lovastatine en fluvastatine.

‡ Afkomstig uit Noorwegen, China en de VS.

§ In 3 trials werd hetzelfde product onderzocht.

## Studies naar intolerantie voor statines en RGR

In een dubbelblinde gecontroleerde studie bij 62 patiënten met statine-intolerantie werd RGR 1800 mg 2 dd (equivalent aan 12 mg monacoline K per dag) vergeleken met placebo; bij de patiënten die RGR gebruikten was de LDL-cholesterolconcentratie na 12 en 24 weken gemiddeld 27% lager dan bij aanvang.<sup>13</sup> Alle gebruikers in deze studie waren eerder gestopt met statines wegens myalgie, myositis of – bij een enkeling – rhabdomyolyse. Van de patiënten in de RGR-groep waren er 2 (7%) die myalgie bij een niet-afwijkende creatinekinasewaarde meldden, vergeleken met 1 deelnemer (3,5%) in de placebogroep ( $p = 0,61$ ).

In een onderzoek bij 60 personen kreeg de helft van de deelnemers een preparaat met 3 mg monacoline K per dag; na 4 weken was de LDL-cholesterolwaarde 30,3% lager dan bij aanvang, en na 12 weken 23,7% lager.<sup>14</sup> Bijwerkingen traden op bij 5 van de 30 deelnemers in de RGR-groep en bij 4 van de 30 deelnemers in de placebogroep; 1 patiënt in de placebogroep meldde myalgie, zonder stijging van de creatinekinasewaarde.<sup>14</sup>

## Effect op cardiovasculaire uitkomstmaten

Wij vonden 2 Chinese onderzoeken naar het effect van RGR op cardiovasculaire uitkomstmaten, zoals myocardinfarct of overlijden aan andere cardiovasculaire complicaties. De grootste studie omvatte 4870 patiënten in de leeftijd van 18-70 jaar die een myocardinfarct hadden doorgemaakt.<sup>15</sup> Volgens deze studie was de totale mortaliteit na gebruik van RGR 33% lager dan in de placebogroep, en de cardiovasculaire mortaliteit 30% lager; de duur van het RGR-gebruik was gemiddeld 4,5 jaar.

In een subanalyse van 1445 oudere patiënten (65-75 jaar) met hypertensie en een eerder doorgemaakt myocardinfarct was de totale sterfte in de groep die

RGR had gebruikt 31,9% lager dan in de placebogroep.<sup>16</sup> Het 'number needed to treat' (NNT) ter voorkoming van 1 coronaire gebeurtenis bedroeg 18; dit is vergelijkbaar met het NNT van statines.

Bijwerkingen – voornamelijk gastro-intestinale bijwerkingen, allergie, myalgie en oedeem – werden gemeld door 1,4% van de patiënten in de RGR-groep en 2,0% van de met placebo behandelde patiënten.<sup>16</sup> Dit is veel lager dan in klinische trials met statines, waarin patiënten meer bijwerkingen vermelden, zowel in de interventie- als in de placebogroep. Daarom valt de kwaliteit van de rapportage van bijwerkingen te betwijfelen.

## Veiligheid RGR

RGR-producten kunnen mycotoxinen bevatten, zoals citrinine, dat in dierexperimenten acuut nierfalen veroorzaakt.<sup>3</sup> In het eerder genoemde onderzoek naar 12 RGR-producten varieerde de gemiddelde citrininewaarde sterk; de mediaan van de hoeveelheid citrinine per dagdosis van deze 12 producten was 85,6 µg (gemiddelde: 189,9 µg; SD: 274,6).<sup>4</sup> De bovengrens voor een veilige inname van citrinine ligt op 0,2 µg/kg lichaamsgewicht per dag. Als we uitgaan van een persoon van 70 kg, is dus maximaal 35 µg/dag veilig.<sup>2</sup> Toch laat een meta-analyse bij in totaal 6663 patiënten geen toename van nierfunctieverlies zien na gebruik van RGR.<sup>5</sup> Omdat gegevens over de zuiverheid en het citrininegehalte van RGR in de meeste studies ontbreken, is het risico op bijwerkingen door citrinine niet goed te bepalen.

Evenals bij synthetische statines kan men van RGR-producten geneesmiddelinteracties met CYP3A4-remmers verwachten, zeker als de dagdosis het equivalent van 10 mg of meer monacoline K bevat. Ook bij gelijktijdig gebruik van bepaalde voedingsmiddelen of kruiden, zoals grapefruit en sint-janskruid, kunnen gevaarlijke interacties optreden. De bijsluiters van RGR-producten geven echter geen of alleen gebrekkige informatie over interacties.

In klinische studies met statines meldt 10-25% van de gebruikers spiergerelateerde bijwerkingen. Spontane rapportage van myalgie na inname van RGR gebeurt echter weinig: in Frankrijk was deze bijwerking tot 2015 6 keer spontaan gemeld.<sup>17</sup> Italiaans onderzoek naar de spontane rapportage van bijwerkingen na inname van RGR leverde 18 meldingen van myopathie op over 3 jaar.<sup>18</sup> Bij 13 meldingen (72%) ging het om een vrouw; 1 patiënt werd opgenomen in het ziekenhuis wegens rhabdomyolyse. Via de website van Bijwerkingencentrum Lareb ([www.lareb.nl](http://www.lareb.nl)) zijn Nederlandse gegevens over voedingssupplementen niet te traceren.

Na gebruik van RGR-producten lijkt myopathie minder vaak op te treden dan na gebruik van statines, zo valt uit directe en indirecte vergelijkingen op te maken.<sup>19</sup> In een meta-analyse van 42 placebogecontroleerde trials met statines was er geen statistisch significant verschil tussen de placebo- en de statinegroep in het optreden van myopathie als bijwerking (12,4 vs. 12,7%;  $p = 0,06$ ).<sup>20</sup>

## Genderverschillen in bijwerkingen

In het Italiaanse onderzoek naar de spontane melding van bijwerkingen van RGR viel op dat myopathie veel vaker voorkwam bij vrouwen dan bij mannen.<sup>18</sup> Dit man-vrouwverschil is niet specifiek voor RGR en is ook aangetoond voor lovastatine en andere statines. Dat bijwerkingen tijdens statinegebruik vaker worden gerapporteerd voor vrouwen dan voor mannen, kan farmacologisch worden verklaard door de 15-20% hogere plasmaconcentratie die met statines bij vrouwen wordt bereikt, en door het grotere risico op bijwerkingen door geneesmiddelinteractie via CYP3A4.<sup>21</sup> De interactie van statines met CYP3A4-remmers vertoont namelijk een belangrijk sekseverschil, ten nadele van vrouwen.<sup>21</sup>

In een meta-analyse van RCT's waarin atorvastatine werd vergeleken met placebo of een andere statine, bleken vrouwen vaker te stoppen met de statine vanwege bijwerkingen dan mannen.<sup>22</sup> In de placebogroepen stopten vrouwen echter ook vaker dan mannen vanwege bijwerkingen.<sup>22</sup> Observationeel onderzoek daarentegen laat geen duidelijke man-vrouwverschillen in de bijwerkingen van statines zien.<sup>23</sup> In Nederland stappen vrouwen wel eerder en vaker over op alternatieve middelen dan mannen.<sup>24,25</sup>

Patiënten die een afkeer hebben van chemische middelen en een voorkeur voor 'natuurproducten', zullen eerder voor RGR als zelfzorgmiddel kiezen. Met het oog op interacties dienen artsen er bij het voorschrijven van statines en andere geneesmiddelen dus rekening mee te houden dat hun patiënten een RGR-product als zelfzorgmiddel kunnen gebruiken.

## Verkrijgbaarheid RGR en statines

Statines die als geneesmiddel beschikbaar zijn bevatten een voorspelbare hoeveelheid actieve stof, zijn goed gekarakteriseerd en bevatten geen onbekende onzuiverheden, in tegenstelling tot RGR-producten. Het is merkwaardig dat RGR-producten als voedingssupplement vrij in de EU beschikbaar zijn, terwijl chemische statines in de meeste landen niet als zelfzorggeneesmiddel verkrijgbaar zijn. Over de wenselijkheid van statines als

zelfzorggeneesmiddel wordt in de verschillende Europese landen verschillend gedacht. Zo is simvastatine in een lage dosis in Engeland al jarenlang verkrijgbaar als zelfzorgmiddel, maar in Nederland niet.

Lovastatine is door de FDA aangemerkt als een middel dat absoluut gecontra-indiceerd is bij zwangerschap.<sup>26</sup> Dezelfde waarschuwing zal dus ook voor RGR moeten gelden. De bijsluiterteksten van een aantal RGR-producten in Nederland zijn op dit punt echter niet eenduidig.

In de VS en EU zijn verschillende opvattingen over de veiligheid en de status van RGR-producten. In de VS zijn lovastatine-bevattende RGR-producten, zoals gezegd, verboden. De Nederlandse Voedsel- en Warenautoriteit zou alle in Nederland beschikbare voedingssupplementen moeten onderzoeken op het gehalte aan monacoline K en citrinine, en op de kwaliteit van de productinformatie. Dat geeft op korte termijn inzicht in de potentiële gezondheidsrisico's die patiënten door RGR-gebruik lopen.

## Conclusie

Als RGR als 'kruidengeneesmiddel' wordt geregistreerd, biedt dat een waarborg voor een eenduidig gehalte monacoline K en voor de zuiverheid van het product. Het zou dan uitsluitend bij de apotheek verkrijgbaar moeten zijn (status 'Uitsluitend apotheek', UA). Dit voorkomt ongewenst gebruik tijdens de zwangerschap en geeft betere waarborgen voor de controle op geneesmiddelinteracties

## Literatuur

1. Stroes ES, Thompson PD, Corsini A, et al; European Atherosclerosis Society Consensus Panel. Statin-associated muscle symptoms: impact on statin therapy – European Atherosclerosis Society Consensus Panel Statement on assessment, aethiology and management. Eur Heart J. 2015;36:1012-22. [doi:10.1093/eurheartj/ehv043](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv043)[Medline](#)
2. EFSA Panel on Dietetic Products Nutrition and Allergies (NDA). Scientific opinion on the substantiation of health claims related to monacoline K from red yeast rice and maintenance of normal blood levels LDL cholesterol concentrations. EFSA Journal. 2011;9:2304. [doi:10.2903/j.efsa.2011.2304](https://doi.org/10.2903/j.efsa.2011.2304)



3. Childress L, Gay A, Zargar A, Ito MK. Review of red yeast rice content and current Food and Drug Administration oversight. *J Clin Lipidol*. 2013;7:117-22. [doi:10.1016/j.jacl.2012.09.003](https://doi.org/10.1016/j.jacl.2012.09.003)[Medline](#)
4. Gordon RY, Cooperman T, Obermeyer W, Becker DJ. Marked variability of monacolin levels in commercial red yeast rice products. *Arch. Intern Med*. 2010;170:1722-7. [Medlinedoi:10.1001/archinternmed.2010.382](https://doi.org/10.1001/archinternmed.2010.382)
5. Gerards MC, Terlouw RJ, Yu H, Koks CHW, Gerdes VEA. 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;240:415-23. [doi:10.1016/j.atherosclerosis.2015.04.004](https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2015.04.004)[Medline](#)
6. Liu J, Zhang J, Shi Y, Grimsgaard S, Alraek T, Fonnebo V. Chinese red yeast rice (*Monascus purpureus*) for primary hyperlipidemia: a meta analysis of randomized controlled trials. *Chin Med*. 2006;1:4. [Medline](#)
7. Yang CW, Mousa SA. The effect of red yeast rice (*Monascus purpureus*) in dyslipidemia and other disorders. *Compl Ther Med*. 2012;20:466-74. [doi:10.1016/j.ctim.2012.07.004](https://doi.org/10.1016/j.ctim.2012.07.004)[Medline](#)
8. Li Y, Jiang L, Jia Z, et al. A meta-analysis of red yeast rice: an effective and relatively safe alternative approach for dyslipidemia. *PLoS ONE*. 2014;9:e98611. [doi:10.1371/journal.pone.0098611](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0098611)[Medline](#)
9. Burke FM. Red yeast rice for the treatment of dyslipidemia. *Curr Atheroscler Rep*. 2015;17:495. [doi:10.1007/s11883-015-0495-8](https://doi.org/10.1007/s11883-015-0495-8)[Medline](#)
10. Xiong X, Wang P, Li X, Zhang Y, Li S. The effect of red yeast rice dietary supplement on blood pressure, lipid profile and CRP in hypertension: a systematic review *Crit Rev Food Sci Nutr*. 13 juli 2015 (epub). [Medline](#)
11. Ong YC, Aziz Z. Systematic review of red yeast rice compared with simvastatin in dyslipidaemia. *J Clin Pharm Therap*. 2016;41:170-9. [Medlinedoi: 10.1111/jcpt.12374](https://doi.org/10.1111/jcpt.12374)
12. Downs JR, Clearfield M, Weis S, et al; for the AFCAPS/TexCAPS Research Group. Primary prevention of acute coronary events with lovastatin in men and women with average cholesterol levels: results of AFCAPS/TexCAPS. Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study. *JAMA*. 1998;279:1615-22. [doi:10.1001/jama.279.20.1615](https://doi.org/10.1001/jama.279.20.1615)[Medline](#)
13. Becker DJ, Gordon RY, Halbert SC, French B, Morris PB, Rader DJ. Red yeast rice for dyslipidemia in statin-intolerant patients: a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2009;150:830-9. [doi:10.7326/0003-4819-150-12-200906160-00006](https://doi.org/10.7326/0003-4819-150-12-200906160-00006)[Medline](#)
14. Gonnelli S, Caffarelli C, Stolakis K, Cuda C, Giordano N, Nuti R. Efficacy and tolerability of a nutraceutical (red yeast rice, phytosterols,

- and berberine) in patients with low-moderate risk hypercholesterolemia: a double blind, placebo-controlled trial. *Curr Ther Res Clin Exp*. 2014;77:1-6. [doi:10.1016/j.curtheres.2014.07.003](https://doi.org/10.1016/j.curtheres.2014.07.003)[Medline](#)
15. Lu Z, Kou W, Du B, et al; Chinese Coronary Secondary Prevention Study Group. Effect of Xuezhikang, an extract from red yeast Chinese rice, on coronary events in a Chinese population with previous myocardial infarction. *Am J Cardiol*. 2008;101:1689-93. [doi:10.1016/j.amjcard.2008.02.056](https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2008.02.056) [Medline](#)
  16. Ye P, Lu Z-L, Du BM, et al; CCSPS Investigators. Effect of xuezhikang on cardiovascular events and mortality in elderly patients with a history of myocardial infarction: a subgroup analysis of elderly subjects from the China Coronary Secondary Prevention Study. *J Am Geriatr Soc*. 2007;55:1015-22. [doi:10.1111/j.1532-5415.2007.01230.x](https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.2007.01230.x)[Medline](#)
  17. Philibert C, Bres V, Jean-Pastor MJ, Guy C, Lebrun-Vignes B, Robin P, et al. [Red yeast rice induced muscular injuries: analysis of French pharmacovigilance database and literature review] (Frans). *Thérapie*. 16 oktober 2015 (epub). [Medline](#)
  18. Menniti-Ippolito F, Da Cas R, Moro PA, Mazzanti G. Safety of red rice yeast food supplements [abstract nr. O42; 15th ISoP Annual Meeting "Cubism in Pharmacovigilance, Praag, 2015]. *Drug Saf*. 2015;38:954.
  19. Halbert SC, French B, Gordon RY, et al. 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*. 2010;105:198-204. [doi:10.1016/j.amjcard.2009.08.672](https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2009.08.672)[Medline](#)
  20. Ganga HV, Slim HB, Thompson PD. A systematic review of statin-induced muscle problems in clinical trials. *Am Heart J*. 2014;168:6-15. [doi:10.1016/j.ahj.2014.03.019](https://doi.org/10.1016/j.ahj.2014.03.019)[Medline](#)
  21. Rosano GMC, Lewis B, Agewall S, et al. Gender differences in the effect of cardiovascular drugs: a position document of the Working Group on Pharmacology and Drug Therapy of the ESC. *Eur Heart J*. 2015;36:2677-80. [doi:10.1093/eurheartj/ehv161](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv161)[Medline](#)
  22. Hsue PY, Bittner VA, Betteridge J, et al. Impact of female sex on lipid lowering, clinical outcomes, and adverse effects in atorvastatin trials. *Am J Cardiol*. 2015;115:447-53. [doi:10.1016/j.amjcard.2014.11.026](https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2014.11.026)[Medline](#)
  23. Hippisley-Cox J, Coupland C. Unintended effects of statins in men and women in England and Wales: population based cohort study using the QResearch database. *BMJ*. 2010;340:c2197. [doi:10.1136/bmj.c2197](https://doi.org/10.1136/bmj.c2197)[Medline](#)

24. Upchurch DM, Chyu L. Use of complementary and alternative medicine among American women. *Womens Health Issues*. 2005;15:5-13. [doi:10.1016/j.whi.2004.08.010](https://doi.org/10.1016/j.whi.2004.08.010) *Medline*
25. Gemeente Amsterdam. Onderzoek, Informatie en Statistiek. [www.ois.amsterdam.nl](http://www.ois.amsterdam.nl), geraadpleegd op 29 maart 2016.
26. Pickering TG. The Food and Drug Administration and over-the-counter statins: an opportunity lost? *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2008;10:245-8. [doi:10.1111/j.1751-7176.2008.08047.x](https://doi.org/10.1111/j.1751-7176.2008.08047.x) *Medline*

[https://www.ntvg.nl/artikelen/rode-gist-rijst-als-cholesterolverlager?view\\_mode=volledig](https://www.ntvg.nl/artikelen/rode-gist-rijst-als-cholesterolverlager?view_mode=volledig)