

Stand am 31.07.2019 (zweite, aktualisierte Version)

## **Vermarktung von Präparaten mit *Monascus purpureus* (Rotschimmelreis, rote Reishefe) ist in der Schweiz nicht zulässig**

Präparate mit *Monascus purpureus* (Rotschimmelreis, roter Reishefe) sind auch in der Schweiz auf dem Markt anzutreffen und geben zu Diskussionen Anlass, da für ihre Beurteilung nicht klar ist, welche Gesetzgebung anzuwenden ist. Weil sie nicht als Arzneimittel zugelassen sind, werden sie häufig in unterschiedlichen Dosierungen als Nahrungsergänzungsmittel angeboten, teilweise mit und teilweise ohne Heilanpreisungen. Während einige auf den Monacolin K-Gehalt der roten Reishefe mit der für Statine typischen pharmakologischen Wirkung hinweisen und eine Einstufung als Arzneimittel fordern, verweisen andere auf die für rote Reishefe von der europäischen Kommission<sup>1</sup> genehmigte gesundheitsbezogene Angabe, auf deren Beurteilung durch die EFSA<sup>2</sup> und einen Gerichtsentscheid des europäischen Gerichtshofes (EuGH<sup>3</sup>) und leiten daraus die Verkehrsfähigkeit als Lebensmittel ab.

In nachfolgendem Artikel wird erläutert, wieso Präparate mit roter Reishefe in der Schweiz zurzeit weder als Arzneimittel noch als Lebensmittel verkehrsfähig sind und deshalb nicht in den Handel gebracht werden dürfen.

### **Ausgangslage**

#### *Was ist Monascus purpureus bzw. Rotschimmelreis, rote Reishefe – Inhaltsstoffe?*

Rotschimmelreis ist ein Fermentationsprodukt von gewöhnlichem Reis mit bestimmten Schimmelpilzstämmen der Gattung *Monascus*. Durch die Fermentation entstehen neben roten Farbstoffen verschiedene potenziell wirksame Inhaltsstoffe wie Monacoline, Monankarine, Ankalaktone und Citrinin. Der wirkungsrelevante Inhaltsstoff Monacolin K ist identisch mit Lovastatin, einem als Arzneistoff verwendeten potenten Statin. Statine sind pharmakologisch aktive Wirkstoffe, welche die Cholesterinbiosynthese auf der Stufe der Hydroxymethylglutaryl-Coenzym A (HMG-CoA) Reduktase hemmen. Die Bildung des Mykotoxins Citrinin hängt von den eingesetzten *Monascus*-Stämmen ab. Citrinin gilt als nephrotoxisch<sup>4</sup>.

In der Schweiz ist kein Arzneimittel mit dem Wirkstoff Lovastatin zugelassen. Allerdings ist Lovastatin in einigen umliegenden Ländern wie Deutschland in diversen zugelassenen Arzneimitteln enthalten. Die übliche Anfangsdosierung beträgt 20 mg Lovastatin/ Tag (minimale tägliche Dosierung = 10 mg).

<sup>1</sup> Verordnung (EU) Nr. 432/2012 der Kommission vom 16. Mai 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 (ABl. L 136 vom 25.5.2012)

<sup>2</sup> Scientific Opinion on the substantiation of health claims related to monacolin K from red yeast rice and maintenance of normal blood LDL cholesterol concentrations (ID 1648, 1700) pursuant to Article 13(1) of Regulation (EC) No 1924/2006; EFSA Journal 2011;9(7):2304

<sup>3</sup> EuGH – Entscheid Nr. C 140/07 (online):

<http://curia.europa.eu/juris/document/document.jsf?text=&docid=76342&pageIndex=0&doclang=DE&mode=lst&dir=&occ=first&part=1&cid=1925332>

<sup>4</sup> SKLM, DFG Senatskommission zur gesundheitlichen Bewertung von Lebensmitteln. Toxikologische Bewertung von Rotschimmelreis: Aktualisierung, Deutsche Forschungsgemeinschaft DGF, 2012

In letzter Zeit gab es vermehrt Hinweise auf Nebenwirkungen bei der Verwendung von Nahrungsergänzungsmitteln mit *Monascus purpureus*. Es kann davon ausgegangen werden, dass bei einer pharmakologisch aktiven Dosierung von Monacolin K auch die für Statine bekannten und typischen toxischen Myopathien auftreten können.

Zugelassene gesundheitsbezogene Angabe für *Monascus purpureus* (Rotschimmelreis, rote Reishefe) durch die europäische Kommission

In der EU hat die Kommission gemäss Artikel 13 Absatz 3 der Verordnung (EG) Nr. 1924/2006 eine Gemeinschaftsliste der zulässigen gesundheitsbezogenen Angaben publiziert<sup>5</sup>. Die Zulassung dieser Angaben stützt sich auf die Bewertungen der EFSA. In der Liste ist für *Monascus purpureus* (Rotschimmelreis) folgende gesundheitsbezogene Angabe aufgeführt:

Nährstoff, Substanz, Lebensmittel oder Lebensmittelkategorie	Angabe	Bedingungen für die Verwendung der Angabe
<i>Monascus purpureus</i> (Rotschimmelreis)	Monacolin K aus Rotschimmelreis trägt zur Aufrechterhaltung eines normalen Cholesterinspiegels im Blut bei.	Die Angabe darf nur für Lebensmittel verwendet werden, deren Verzehr eine tägliche Aufnahme von 10 mg Monacolin K aus Rotschimmelreis gewährleistet. Damit die Angabe zulässig ist, sind die Verbraucher darüber zu unterrichten, dass sich die positive Wirkung bei einer täglichen Aufnahme von 10 mg Monacolin K aus Rotschimmelzubereitungen einstellt.

Die Bewertung der EFSA stellt allerdings keine Einstufung oder Zulassung von *Monascus purpureus* bzw. Rotschimmelreis als Lebensmittel dar, da generell bei der Beurteilung von gesundheitsbezogenen Angaben nicht gleichzeitig eine Sicherheitsbewertung erfolgt. Aus einer positiven Stellungnahme der EFSA bezüglich gesundheitsbezogener Angaben kann nicht der Schluss gezogen werden, dass die Substanzen sicher und Produkte mit diesen Substanzen in allen Mitgliedsstaaten als Lebensmittel verkehrsfähig sind. Der Erwägungsgrund 17 der Verordnung (EU) Nr. 432/2012 eröffnet zudem jedem Mitgliedsstaat weiterhin die Möglichkeit der individuellen Einstufung von Produkten als Lebensmittel oder Arzneimittel, da das Stoffrecht bisher nicht harmonisiert wurde. Die Sicherheitsbewertung von Rotschimmelreis durch die EFSA erfolgte erst neulich (2018<sup>6</sup>).

EuGH-Entscheid C-140/07

Der EuGH hatte darüber zu entscheiden, ob ein Präparat, das als Nahrungsergänzungsmittel in den Handel gebracht wurde, möglicherweise ein Arzneimittel ist, das ohne Zulassung vertrieben wird. Die Etikette war wie folgt beschriftet: «Red Rice, 330 mg ... Nahrungsergänzung mit rot fermentiertem Reis ... Eine Kapsel [entspricht] 1,33 mg Monacolin K». Die Verwendungsempfehlung lautet: «Als Nahrungsergänzungsmittel 1 – 3 x täglich 1 Kapsel». Entscheidend war, dass die Verzehrempfehlung nur zu einer Tagesdosis von 1,33 mg bis 4 mg Monacolin K führte, während die für zugelassene, verschreibungspflichtige Lovastatin-Arzneimittel empfohlene tägliche Dosis bei 10 mg bis 80 mg liegt.

<sup>5</sup> Verordnung (EU) Nr. 432/2012 der Kommission vom 16. Mai 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 (ABl. 136 vom 25.5.2012)

<sup>6</sup> Scientific opinion on the safety of monacolins in red yeast rice, EFSA Journal 2018;16(8):5368

Der EuGH befand, dass Produkte, die eine physiologisch wirksame Substanz enthalten, nicht systematisch als Funktionsarzneimittel eingestuft werden können, ohne dass die zuständigen Behörden von Fall zu Fall jedes Produkt mit der erforderlichen Sorgfalt prüfen. Produkte können nicht als Funktionsarzneimittel eingestuft werden, wenn sie aufgrund ihrer Zusammensetzung und Dosierung bei bestimmungsgemässer Anwendung die menschlichen physiologischen Funktionen nicht in nennenswerter Weise wiederherstellen, korrigieren oder beeinflussen können. In vorliegendem Fall war die Dosierung zu gering für die Einstufung des Präparates als Funktionsarzneimittel.

Fazit: Viele Rotschimmelreis-Präparate, welche als Nahrungsergänzungsmittel aus dem Ausland eingeführt und in der Schweiz auf den Markt gebracht werden sollen, enthalten deutlich weniger als 10 mg Monacolin K und dürfen deshalb auch im Ausland nicht mit der erwähnten gesundheitsbezogenen Angabe beworben werden.

### Bewertung der Sicherheit von Monacolinen in Rotschimmelreis durch die EFSA<sup>7</sup>

Die Sicherheit der Verwendung von Monacolinen in Nahrungsergänzungsmitteln wurde kürzlich durch die EFSA im Auftrag der europäischen Kommission bewertet. Die EFSA konnte in ihrer Bewertung keine sichere Tagesdosis von Monacolin K in Nahrungsergänzungsmitteln ableiten. Sie gelangte zum Schluss, dass die Aufnahme von Monacolinen aus Rotschimmelreis über Nahrungsergänzungsmittel zu einer geschätzten Aufnahme von Monacolin K im Bereich der therapeutischen Dosis von Lovastatin führen kann. Auf Basis der verfügbaren Informationen zu Rotschimmelreis und dessen unerwünschten Wirkungen beim Menschen auf das muskuloskeletale System (einschliesslich Rhabdomyolyse) und die Leber kam sie zum Ergebnis, dass bei einer Einnahme von 10 mg Monacolinen/Tag aus Rotschimmelreis als Nahrungsergänzungsmittel erhebliche Sicherheitsbedenken bestehen. Das Panel berücksichtigte, dass über einzelne Fälle von schwerwiegenden Nebenwirkungen bereits bei einer Dosis von 3 mg Monacolinen/Tag aus Rotschimmelreis berichtet wurde.

### Ist ein Inverkehrbringen als Lebensmittel in der Schweiz möglich?

In der Schweiz ist das Inverkehrbringen von Rotschimmelreis-haltigen Präparaten als Lebensmittel aus folgenden Gründen nicht möglich:

- Diejenigen Präparate, welche eine wirksame Dosis an Monacolin K aufweisen, erzeugen ihre Wirkung über einen pharmakologischen Wirkmechanismus (identisch mit demjenigen der Statine) und unterstehen nach den Abgrenzungskriterien gemäss Bundesgericht nicht der Lebensmittelgesetzgebung.
- Lebensmittel dürfen bei ihrem üblichen Gebrauch die Gesundheit nicht gefährden. Diesbezüglich bestehen erhebliche Sicherheitsbedenken. Monacoline sind potente Arzneistoffe zur Cholesterinsenkung, die nur unter ärztlicher Aufsicht abgegeben werden dürfen. Erzeugnisse mit Monacolin K sind aufgrund der in der Regel fehlenden Standardisierung der Monacolingehalte, der Gefahr unerwünschter Wirkungen des Monacolin K, der fehlenden ärztlichen Kontrolle des Verzehrs sowie wegen der weiteren toxikologisch bedenklichen Inhaltsstoffe als nicht sichere Lebensmittel zu beurteilen. In diesem Zusammenhang wird auf die Sicherheitsbewertung der EFSA, die Ausführungen der Deutschen Forschungsgemeinschaft, Senatskommission zur gesundheitlichen Bewertung von Lebensmitteln (SKLM)<sup>8</sup> und die Stellungnahme der Gemeinsamen

<sup>7</sup> Scientific opinion on the safety of monacolins in red yeast rice, EFSA Journal 2018;16(8):5368

<sup>8</sup> DFG Senatskommission zur gesundheitlichen Bewertung von Lebensmitteln (SKLM). (2012) Toxikologische Bewertung von Rotschimmelreis: Aktualisierung, Endfassung vom 18.12.2012

Expertenkommission BVL/BfArM «Einstufung von Rotschimmelreisprodukten (02/2016)»<sup>9</sup> verwiesen. Sicherheitsfragen stellen sich vor allem bezüglich der Muskeltoxizität von Monacolin K und der Nephrotoxizität von Citrinin. Es fehlen Spezifikationen zur Sicherung von Reinheit und Identität der Präparate sowie Angaben zur Abwesenheit von toxischen Inhaltsstoffen.

- *Monascus purpureus* wurde deshalb mit dem total revidierten Lebensmittelrecht, welches am 1. Mai 2017 in Kraft getreten ist, in der Schweiz in die Liste der Stoffe, die Lebensmitteln nicht zugesetzt werden dürfen, aufgenommen (Anhang 4 der Verordnung des EDI über den Zusatz von Vitaminen, Mineralstoffen und sonstigen Stoffen in Lebensmitteln; VZVM; SR 817.022.32) und ist somit als Lebensmittel nicht verkehrsfähig.
- Nahrungsergänzungsmittel mit *Monascus purpureus* dürfen somit in der Schweiz nicht in Verkehr gebracht, da Anhang 4 VZVM gemäss Art. 2 Abs. 4 der Verordnung über Nahrungsergänzungsmittel (VNem; SR 817.022.14) auch für Nahrungsergänzungsmittel gilt.

### Ist ein Inverkehrbringen als Formula-Arzneimittel möglich?

In letzter Zeit konnte festgestellt werden, dass offenbar vereinzelt auch versucht wird, die Nicht-Verkehrsfähigkeit als Lebensmittel resp. die Zulassungspflicht als Arzneimittel zu umgehen, indem entsprechende Präparate z.B. als Präparate gemäss Formula magistralis / Eigene Formel verschrieben / verkauft werden.

Diese Praxis ist gemäss Schweizerischer Heilmittelgesetzgebung aus folgendem Grund nicht möglich: In Art. 37 der Verordnung über Arzneimittel (VAM; SR 812.212.21) ist festgelegt, welche Wirkstoffe in Formula-Arzneimitteln verwendet werden dürfen. Rote Reishefe mit diversen pharmakologisch aktiven Monacolinen ist in keinem zugelassenen Arzneimittel enthalten und erfüllt die dort aufgeführten Bedingungen nicht. Sie darf folglich nicht als Wirkstoff zur Herstellung von Formula-Arzneimitteln verwendet werden.

### **Fazit**

*Monascus purpureus* (Rotschimmelreis, rote Reishefe) ist in der Schweiz zurzeit weder als Arzneimittel zugelassen noch als Lebensmittel zulässig. Es ist deshalb nicht verkehrsfähig.

---

<sup>9</sup> Stellungnahme der Gemeinsamen Expertenkommission BVL/BfArM Einstufung von Rotschimmelreisprodukten (02/2016)