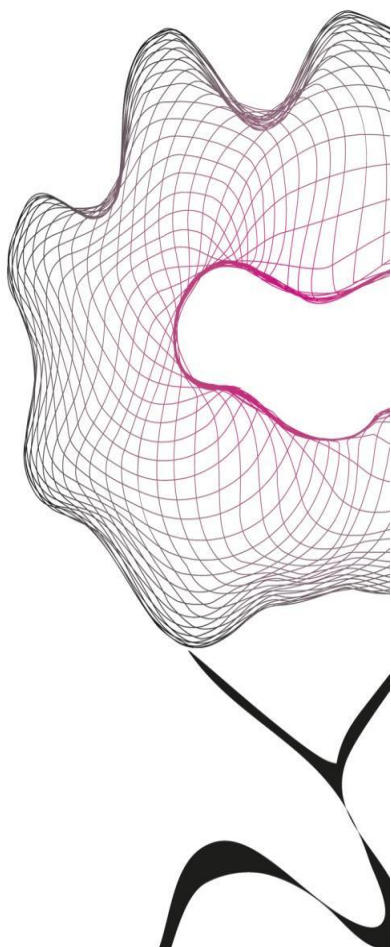




**Onderzoek naar het verlagen van
cholesterol op alternatieve wijze in het
kader van de huidige Nederlandse
gezondheidszorg**

D.J. Willink

S1119540

Observationeel onderzoek 2014

Bacheloropdracht Gezondheidswetenschappen

Eerste begeleider: Prof. Dr. Van Montfort Universiteit Twente

Tweede begeleider: PhD. Steuten Universiteit Twente

Medisch begeleider: Prof. Dr. Spreeuwenberg Universiteit Maastricht

Extern begeleider: Drs. Kremer Perfect Health. B.V.

Scriptie:

Bachelor Gezondheidswetenschappen

April 2014 – juli 2014

Student:

Douwe Willink

S 1119540

Universiteit Twente

Faculteit Management en Bestuur

Onderzoeksinstelling

Perfect Health BV.

Begeleiding vanuit de Universiteit Twente

Prof. Dr. Guus van Montfort

PhD. Lotte Steuten

Begeleiding vanuit de Universiteit van Maastricht

Prof. Dr. Cor Spreeuwenberg

Begeleiding vanuit Perfect Health

Drs. Mischa Kremer

Voorwoord

Dit bacheloronderzoek heb ik geschreven voor mijn studie Gezondheidswetenschappen die ik volg aan de Universiteit Twente. Binnen dit onderzoek staan de mogelijkheden tot het verlagen van het cholesterol aan de hand van niet reguliere medicatie, genaamd 'het Metabolisme Programma' van Perfect Health. BV.

In dit voorwoord wil ik graag een aantal personen bedanken. Allereerst wil ik Perfect Health bedanken en in het bijzonder Mischa Kremer, die dit onderzoek heeft gefinancierd en gesteund. Natuurlijk ook voor de goede begeleiding en tijd gedurende het onderzoek. Daarnaast Saskia Ruinemans voor haar hulp, gastvrijheid en inzichten gedurende dit onderzoek. Tevens wil ik alle collega's van Prescan en Perfect Health Hengelo bedanken voor hun hulp en collegialiteit. Om alle onderzoeken in te plannen heb ik veel hulp gehad van Hester Nijhof en Marieke Slagter, waarvoor dank.

Ten tweede wil ik mijn begeleiders vanuit de Universiteit Twente en de Universiteit van Maastricht bedanken voor hun kennis, inzicht en begeleiding gedurende dit bacheloronderzoek. Natuurlijk Professor van Montfort, voor zijn altijd scherpe en kritische blik maar ook hulp op momenten dat het werk wat onoverzichtelijk werd. Natuurlijk ook Lotte Steuten voor haar rol als tweede begeleider. Als laatste professor Spreeuwenberg voor zijn medisch wetenschappelijk inzicht, zijn opmerkingen en hulp bij het begrijpen van de medische materie.

Na het afronden van deze scriptie kan ik mij richten op het afronden van mijn laatste vakken van mijn bachelor Gezondheidswetenschappen en kan ik aan de slag met mijn Masters Technology and Innovation, Health Services and Management en de Business administration master Innovation and Entrepreneurship.

Hengelo, juni 2014

Inhoudsopgave

Voorwoord	2
Inhoudsopgave.....	3
Samenvatting	5
Summary	6
1. Inleiding en relevantie van het onderzoek	7
1.1 Introductie van het bedrijf.....	8
2. Probleemstelling met hoofd en deelvragen	9
3. Verandering in de Nederlandse zorg en theoretisch kader	11
4. Samenstelling van de onderzoeksgroep	13
5. Statine gebruik	14
6. Kosten van cardiovasculaire aandoeningen in termen van risico's of behandeling.....	17
7. Risicocalculators.....	22
7.1 Het SCORE-model.....	23
7.2 JBS3 calculator	24
7.3 Gouden standaard	25
8. Het Metabolisme Programma	28
8.1 Metabolisme Support	28
8.2 Omega-3-Support.....	31
8.3 Premium Multi Support	32
8.4 Programmavorm	32
9. Methoden	32
9.1 Literatuuronderzoek	32
9.2 Dataverzameling	33
9.3 Planning.....	35
9.4 Bloedwaarden; metingen en berekeningen	35
9.5 Intolerantie voor statines.....	36
10. Resultaten	37

10.1	Respons	37
10.2	Cholesterolreductie.....	37
10.3	Risicoreductie hart en vaatziekten.....	38
10.4	De samenstelling van de onderzoeksgroep	40
10.5	Huidig beleid aangaande verhoogd cholesterol	40
10.6	Kosten hart- en vaatziekten	41
10.7	Individuele die buiten het huidige beleid vallen.....	41
10.8	Cholesterolstijging met de leeftijd per geslacht.....	42
10.9	De werking van het Metabolisme Programma	43
10.10	Kostenreductie door gebruik van het Metabolisme Programma	43
10.11	Kosten-baten analyse.....	45
10.12	Kwaliteitsverhoging.....	46
11.	Conclusie	47
12.	Aanbevelingen	48
12.1	Aanbevelingen voor Perfect Health.....	48
12.2	Aanbevelingen in algemene zin.....	49
13.	Discussie.....	50
14.	Bibliografie	53
15.	Appendix	57

Samenvatting

Achtergrond: Rode rijst gist extract kan het cholesterolgehalte verlagen. De werkzame stof binnen dit rode rijst gist extract is Monacoline K. Studies laten zien dat een deel van de statine gebruikers dit niet verdraagt en mogelijk behoefte heeft aan een alternatief om het cholesterol te verlagen. Rode rijst gist extract zou dit alternatief kunnen zijn. Perfect Health adviseert de cliënten van het bedrijf Prescan het rode rijst gist extract te gebruiken in de vorm van een Metabolisme Programma.

Doel: Het primaire doel van deze studie is om na te gaan in welke mate dit Metabolisme Programma werkzaam is bij de Prescan klanten. Tevens wordt er gekeken naar in de mate waarin het gebruik van het Metabolisme Programma het risico op hart en vaatziekten verlaagt. Het derde doel is het onderzoek van de mogelijke invoering van het Metabolisme Programma voor een groep mensen die statines niet verdragen.

Methode: Voor dit onderzoek zijn 78 cliënten van Prescan, die het metabolisme programma gebruiken, aangeschreven. Uiteindelijk hebben 39 cliënten deelgenomen aan dit onderzoek dat is gedaan door de Universiteit Twente en de (medische) bedrijven Prescan en Perfect Health. Deze onderzoeksgroep werd tweemaal gecontroleerd op verschillende cholesterolwaarden. Waaronder het totaal cholesterol, het LDL-cholesterol, het HDL-cholesterol en het triglyceridegehalte.

Resultaten: Er is een statisch significante reductie gevonden in het totaal cholesterol, het LDL-cholesterol en het triglyceridegehalte. Het totaalcholesterol daalde met 1.31 mmol/liter. Het LDL-cholesterol daalde met 1.22 mmol per liter en het triglyceridegehalte daalde met 0.41 mmol/liter. Een tweede conclusie heeft betrekken op de groep die statines niet verdraagt; deze groep bedraagt in Nederland ongeveer 60.000 individuen. Als deze personen allemaal het Metabolisme Programma zouden gebruiken zou er op tienjaarbasis ongeveer vier miljoen euro bespaard kunnen worden op de kosten voor hart en vaatziekten.

Beperkingen: Dit was een klein onderzoek met een selecte onderzoeksgroep uitgevoerd in een korte tijdsduur, gefocust op laboratorium uitslagen.

Conclusie: Het Metabolisme Programma verlaagt het totaal cholesterol, het LDL-cholesterol en het triglyceridegehalte bij de Prescan onderzoeksgroep. Verder onderzoek naar het rode rijst gist extract is noodzakelijk in vanwege de kleinschaligheid van dit onderzoek. Een groot placebo gecontroleerd onderzoek dat uitgevoerd wordt over meerdere jaren lijkt de beste optie. Het Metabolisme Programma lijkt een mogelijkheid te bieden voor patiënten met een verhoogd cholesterol die geen statines willen gebruiken of kunnen verdragen.

Summary

Background: Red yeast rice extract can reduce cholesterol levels. The active ingredient in this red rice yeast extract is Monacolin K. Studies show that some of the statin users do not tolerate statins and may have need for an alternative to lower cholesterol. Red rice yeast extract could be this alternative. Perfect Health advises clients of the company Prescan to use this red yeast rice extract in the form of a so called Metabolism Program.

Objective: The primary objective of this study is to see to what extent this Metabolism Program has been working for the Prescan customers. The extent to which the use of the Metabolism Program reduces the risk of heart diseases will be investigated as well. The third objective is to look at the possible introduction of Metabolism Program for a group of people who can't tolerate statins.

Method: For this study 78 clients of Prescan, who use the Metabolism Program, are emailed, to ask them to participate in this study. Ultimately, 39 clients participated in this research that has been done by the University of Twente and the (medical) companies Prescan and Perfect Health. Within this research their cholesterol levels were checked twice. These checks included: Total cholesterol, LDL cholesterol, and HDL cholesterol and triglyceride levels.

Results: A statistically significant reduction is found in the total cholesterol, LDL-cholesterol and triglyceride levels. Total cholesterol decreased by 1.31 mmol / liter. LDL cholesterol decreased 1.22 mmol per liter and triglycerides decreased by 0.41 mmol / liter. A second result concerns the group who can't take statins. In the Netherlands this group consists of approximately 60,000 individuals. If this group would all use the Metabolism Program, the costs of heart disease would decrease. Savings would be approximately four million in ten years.

Limitation: This was a small study with a selective research group, conducted in a short period of time and focused on laboratory results.

Conclusion: In this study the Metabolism Program reduced the total cholesterol, LDL cholesterol and triglyceride levels. Further research into the red rice yeast extract is required because of the small sample size of this study. A large placebo-controlled study carried out over several years seems to be the best option. The Metabolism Program seems to be a promising alternative for patients with high cholesterol who do not want to take or can't tolerate statins.

1. Inleiding en relevantie van het onderzoek

Cholesterol is een stof die in het menselijk lichaam nodig is voor de aanmaak van bepaalde hormonen. De meeste mensen kennen cholesterol als een risicofactor voor het krijgen van hart- en vaatziekten. In Nederland heeft ongeveer twee op de drie mannen en vrouwen van 30-70 jaar een verhoogd cholesterol (<5.0 mmol/liter) (RIVM, Nederland de Maat Genomen, 2009-2010). Het cholesterol is niet de enige risicofactor voor het krijgen van hart- en vaatziekten; ook roken, overgewicht, een gebrek aan lichamelijke beweging, voeding en familiale aanleg kunnen een rol spelen (Hartstichting, 2012). Cholesterol is een bloedvet; andere bloedvetten zijn het HDL-cholesterol, het LDL-cholesterol en de triglycerides. Als deze waarde buiten de norm vallen zorgt dat voor een verhoogd risico op hart- en vaatziekten.

Mocht het cholesterolgehalte verhoogd zijn, dan worden in Nederland vaak statines voorgeschreven. Statines zijn cholesterolverlagers die kunstmatig het cholesterol verlagen door de aanmaak van cholesterol te inhiberen. Er wordt tegenwoordig in Nederland veel gebruik gemaakt van statines om het cholesterol te verlagen. Statines zijn effectieve cholesterolverlagers maar zorgen vaak voor bijwerkingen zoals hoofdpijn, spierpijn en of gewrichtspijn (Hansen et al., 2005). Een stof die voor verlaging van het cholesterol zou kunnen zorgen maar tot op heden onderbelicht is, is een rode rijst gist extract. Dit extract in combinatie met twee andere producten wordt het zogenaamde Metabolisme Programma genoemd, waarvan de verwachting is dat het cholesterolverlagend is. Dit zal worden nagegaan in dit onderzoek.

Naast dit aspect aangaande de werking van het Metabolisme Programma zal er gekeken worden naar de eventuele kostenbesparing in de zorg door aanbieden van het Metabolisme Programma. Vooral voor de groep patiënten die vanwege bijvoorbeeld eventuele bijwerkingen, gestopt zijn of willen stoppen met statines, kan er gekeken worden naar alternatieven zoals het Metabolisme Programma. Uit onderzoek is gebleken dat 5% tot 18% van de statinegebruikers last heeft van spierpijn als bijwerking van de statines (Joy et al., 2009). In 2013 gebruikte in Nederland 1.912.553 personen cholesterolverlagende middelen, hoofdzakelijk statines.

Om te onderzoeken wat de invloed van het Metabolisme Programma op het cholesterol is, zal hier eerst een gouden standaard voor ontwikkeld moeten worden. Voor de stijging van het cholesterol met de toenemende leeftijd zijn geen normen bekend in de literatuur. Via verschillende kanalen is gezocht naar de stijging van cholesterol met toenemende leeftijd en per geslacht. Op dit moment zijn hiervoor geen richtlijnen en geen arts, laborant of onderzoeker weet op dit moment duidelijkheid te verschaffen over deze normen. De gouden standaard is waarschijnlijk wel te ontwikkelen, als men de risico-inschatting neemt van een gezond persoon met ‘ perfecte’ bloedwaarden en deze uitzet naar de leeftijd en geslacht

krijgt men een standaard van risicotoename met de jaren. De gouden standaard komt later in deze scriptie opnieuw aan de orde.

1.1 Introductie van het bedrijf

Perfect Health B.V. is een bedrijf dat gespecialiseerd is in het adviseren over voedingssupplementen in een klinische omgeving. Binnen dit onderzoek wordt er gefocust op één van de nieuwste lijnen van Perfect Health, namelijk op de therapeutische lijn die gericht is op het mogelijk verlagen van cholesterol. Perfect Health werkt samen met een aantal gezondheidsprofessionals om de zorg voor haar cliënten zo optimaal mogelijk in te richten.

Een service die Perfect Health biedt aan de gezondheidsprofessionals is het te woord staan van de cliënten van de verschillende gezondheidsprofessionals over hun voeding en bewegingspatroon. Tevens geeft Perfect Health antwoord op vragen over de bloedtesten van de cliënten van deze gezondheidsprofessionals. De betreffende gezondheidsprofessional geeft advies en vermeldt zijn bevindingen schriftelijk aan zijn cliënten. Mochten de cliënten onderdelen niet begrijpen dan heeft het team van Perfect Health als primaire taak het ‘vakjargon’ te vertalen naar eenvoudig te begrijpen Nederlands. Een van deze gezondheidsprofessionals is Prescan, een bedrijf dat preventief Total Body Scans inclusief bloedonderzoeken aanbiedt aan hun cliënten.

Naast deze service verzorgt Perfect Health ook de levering van verschillende voedingssupplementen aan de cliënten. Aangezien Perfect Health haar programma's baseert op wetenschappelijk medisch verantwoorde testen en onderzoeken, zoals een bloedtest of een botdichtheidmeting, zijn de programma's van Perfect Health niet verkrijgbaar in de winkel maar uitsluitend verkrijgbaar via PerfectHealth.nl of een gecontracteerde gezondheidsprofessional.

Sinds 2012 heeft Perfect Health het Metabolisme Programma. Een van de drie producten die dit programma bevat is een rode rijst gist extract (333mg) waarin monacoline K(10mg) zit, de op cholesterol werkzame stof. Uit de wetenschappelijke literatuur is bekend dat dit rode gist rijst extract het cholesterol effectief kan verlagen (Becker et al., 2009).

Cliënten met sterk verhoogde cholesterol gehaltes ($6,5 \text{ mmol/l} <$) worden door Perfect Health verwezen naar de huisarts. Er is wel een mogelijkheid dat cliënten die de statines niet willen gebruiken het Metabolisme Programma kunnen ontvangen. Mocht er een lichte verhoging ($5,2 \text{ mmol/l} > 6,5 \text{ mmol/l}$) van het cholesterol geconstateerd worden dan geeft Perfect Health advies over het verlagen hiervan. Perfect Health wil graag inzicht krijgen in de verlaging van deze cholesterolwaardes door het Metabolisme Programma.

Naast het aspect aangaande de werking van het Metabolisme Programma zal in dit onderzoek gekeken worden naar de eventuele invoering en kostenbesparing in de zorg. Vooral voor de groep patiënten die

vanwege eventuele bijwerkingen gestopt zijn of willen stoppen met de statines, kan er gezocht worden naar alternatieven zoals het Metabolisme Programma. Uit onderzoek is gebleken dat 5% tot 18% van de statine gebruikers last heeft van spierpijn als bijwerking van zijn statines (Joy et al., 2009). In 2013 gebruikte in Nederland bijna twee miljoen mensen cholesterolverlagende middelen, hoofdzakelijk statines, waarbij de totale kosten van cholesterolverlagende middelen in Nederland € 213.323.234 bedroegen (GIP Zorginstituut, 2014). Als voor deze groep een goed alternatief zou kunnen worden gevonden, kan dit tot een betere kwaliteit van zorg zorgen en eventueel ook tot een kostenbesparing leiden.

2. Probleemstelling met hoofd en deelvragen

Perfect Health is erg benieuwd naar de exacte werking van het Metabolisme Programma bij de cliëntèle van Prescan. Prescan is een gezondheidsprofessional waarvoor Perfect Health de suppletieadviesing doet. Prescan biedt tegen betaling Total Body Scans aan. Wanneer men ook voor een bloedtest kiest dan kan Perfect Health een advies uitbrengen in de vorm van een bepaald programma. De wetenschappelijke literatuur geeft geen duidelijk beeld van de plaats waar een product met een rode rijst gist extract in het beleid omtrent cholesterol zou kunnen passen. Het doel van dit onderzoek is dan ook te bekijken waar dit product zou passen in het Nederlands cholesterolbeleid en in welke mate het Metabolisme Programma het cholesterol verlaagt binnen de Prescan onderzoeksgroep.

In Nederland zijn meer dan één miljoen individuen die cholesterolverlagers gebruiken, een deel daarvan kan echter de standaard medicatie niet verdragen en stopt met deze statines. Dit zorgt voor een toename van het cholesterolgehalte bij deze individuen en daarmee verhoogde risico's op hart- en vaatziekten. In dit onderzoek wordt de werkzaamheid van het Metabolisme Programma bij de cliënten van Prescan onderzocht. Tevens worden er financiële aspecten onderzocht en of landelijke introductie eventueel wenselijk is voor een bepaalde groep. Daar het Metabolisme Programma niet goedkoper is dan statines, zal het naar alle waarschijnlijkheid geen statine vervanger kunnen zijn door de hogere kosten. Het kan echter wel een toevoeging zijn aan de huidige behandeling van een verhoogd cholesterol en daarmee een verhoogd risico op hart en vaatziekten op het moment dat een patiënt statines niet goed verdraagt.

De hoofdvraag van dit bacheloronderzoek luidt:

In welke mate verlaagt het Metabolisme Programma het profiel van de bloedvetten en welke risicoreductie van hart en vaatziekte wordt hiermee gerealiseerd?

Naast deze hoofdvraag zijn verschillende deelvragen opgesteld die passen in een onderzoek voor de studie gezondheidswetenschappen. De deelvragen zijn:

- 1) In welke mate is de onderzoeksgroep representatief voor de gehele populatie en representatief voor de groep die overeenkomstige medische problemen hebben?
- 2) Wat is op dit moment het beleid aangaande een verhoogd cholesterol in Nederland?
- 3) Wat zijn de kosten van het huidige cholesterol en hart en vaatziekte beleid in Nederland?
- 4) Zijn er individuen die niet binnen het huidige Nederlandse zorgbeleid bij een verhoogd cholesterol passen?
- 5) Hoe stijgt het cholesterol met de leeftijd en per geslacht?
- 6) Wat is het Metabolisme Programma en hoe werkt dit?
- 7) Zou het vergroten van het gebruik van het Metabolisme Programma tot een kostenbesparing kunnen leiden en zo ja, hoeveel zou deze kostenbesparing kunnen zijn?

3. Verandering in de Nederlandse zorg en theoretisch kader

In de vorige eeuw stonden artsen op een voetstuk. Inmiddels is dit veranderd en zijn er steeds meer ‘mondige patiënten’ (Oosterwijk, 2010). Een mondige patiënt is een patiënt die meedenkt met de arts en zich geen producten of medicijnen laat voorschrijven door de arts zonder hier zelf ook onderzoek naar te doen. De media heeft een grote bijdrage geleverd aan het mondig worden van de patiënt (Stolker, 1994).

Patiënten gebruiken om zelf onderzoek te doen de zogenaamde Dokter Google. Op het wereldwijde web is informatie te vinden over verschillende behandelingen maar ook over medicijnen die een patiënt voorgeschreven kan krijgen. Een van de gevolgen hiervan is, is dat men ook de bijwerkingen die eenieder ooit heeft gehad kan vinden. Dit kan via websites als www.apotheek.nl plaatsvinden, waar de bijwerkingen op de reguliere manier te vinden zijn, maar ook via verschillende fora die openbaar zijn. Op deze fora kan iedereen zijn eigen bijwerkingen delen met de rest van de wereld. Het aandeel patiënten dat zelf ook onderzoek doet op het internet ligt veel hoger dan dat artsen denken op dit moment (Mokkink et al, 2009).

In de cardiovasculaire geneeskunde heeft dit geleid tot het probleem dat artsen de statines wel voorschrijven maar de patiënten niet starten met het gebruiken van de voorgeschreven statines. Hiervoor zijn verscheidene redenen te noemen; in een onderzoek uit 2013 is onderzocht in hoeverre patiënten de statines gebruikten; 12 weken na voorschrijven gaf 74,5% van de respondenten aan nog niet te zijn gestart met de statines. Van deze groep gaf 63% aan nog niet te zijn gestart in verband met algemene zorgen over het nemen van de medicatie. Ook gaf 63% aan eerst met levensstijl veranderingen te willen proberen het cholesterol te verlagen. Angst voor bijwerkingen werd door 53.4% genoemd als oorzaak om de statines niet in te nemen. Artsen krijgen de patiënten steeds moeilijker aan de statines, ondanks dat de werking van deze statines bewezen is (Harrison, et al., 2013). Tevens is bekend dat 40% van de mensen die een recept krijgen voor statines deze statines minder dan een jaar gebruiken (Simons et al., 1996). Kortom, statines worden niet ingenomen zoals voorgeschreven en dit kan voor problemen zorgen.

Naast statines zijn er ook alternatieven. Leefstijlveranderingen en het verlagen van het cholesterol lijken goed verenigbaar. Of dit het cholesterolgehalte afdoende reduceert is niet altijd duidelijk en kan verschillen per persoon. Wel is onderzocht dat rode rijst gist extract de lipidewaarde sneller laat dalen dan alleen een dieet (Heber et al, 1999). Ook is onderzoek gedaan naar het verlagen van het cholesterol op grond van omega-3 suppletie en rode rijst gist extract gecombineerd met leefstijlveranderingen. Becker et al. (2008) liet zien dat de combinatie van deze drie onderdelen het cholesterol gemiddeld net zoveel liet dalen als het dagelijks gebruik van 40 milligram Simvastatine (Becker et al, 2008).

Naast het hierboven genoemde onderzoek is er nog een aantal onderzoeken uitgevoerd naar de werking van het rode rijst gist extract. Een overzicht van deze verschillende onderzoeken is te vinden in onderstaande tabel 1.

Lin (2005) onderzocht het verlagende effect van een rode rijst gist extract. Het onderzoek is uitgevoerd bij 79 personen en is uitgevoerd in een tijdsperiode van 8 weken. De uitslagen lieten zien dat er significante dalingen waren in het LDL cholesterol, de triglyceriden en in het totale cholesterolgehalte. De daling van het HDL was niet significant. Heber onderzocht in 1999 het cholesterolverlagend effect van rode rijst gist extract versus het volgen van een dieet bij 83 personen (N= 83) in een tijdsduur van 12 weken. Hij vond een significante daling van het lipideprofiel (Heber et al, 1999).

Tabel 1 Onderzoeken naar rode rijst gist extract in relatie tot cholesterol

Studie	Type	Doel	N	Dosis	Resultaten	Besluit
Lin 2005	RCT-DB, 8 w	Lipiden-verlagende effect en veiligheid RGR onderzoeken.	79	1,2 g/dag MPWR	LDL-C: -27,7% TC: -21,5% TGs: -15,8% HDL-C: NS	Significante dalingen LDL-C, TC en TGs. Goed getolereerd. Langere studies nodig.
Lu 2008	RCT-LMC, 4,5 j	Het effect van XZK evalueren.	4870	0,3 g XZK (= 2,5 – 3,2 mg MK)	MCE: -10,4% OCC: -5,4% Revasc.: -33% TC: -10,9% LDL-C: -17,6% (8w)	XZK = bewezen effect dalen van cholesterol, terugkerende coronaire events en mortaliteit.
Gheith 2008	Open label, 1 j	Een vergelijking maken tussen de efficaciteit en veiligheid van MPWR en fluvastatine in de behandeling van nefrotische dyslipidemie.	72	0,6 g MPWR 2x/dag 20 mg fluvastatine/dag	TC fluva: -31% TC MPWR: -54% Proteïnurie	MPWR is een veilige en effectieve manier om nefrotische dyslipidemie te behandelen.
Gunze	RCT-DB, 8 w	Effectiviteit RGR bij verschillende dosissen nagaan.	60	100 mg RGR (= 2 mg MK), 200 mg RGR (= 4 mg MK)	100RGR: LDL-C: -17% TC: -9,3% 200RGR: LDL-C: -16,8% TC: -11,5%	100 mg Gunze RGR/dag is voldoende om LDL-C en TC in volwassenen te verlagen.
Heber 1999	RCT-DB, prospectief, 12 w	Cholesterol-verlagend effect RGR naast effect van dieet.	83	2,4 g/dag RGR	Significante dalingen LDL-C, TC, TGs	RGR veroorzaakt een significante daling van TC, TGs en LDL-C.
Mitchell 2012	RCT-DB, multicenter (8), 1 j	Verschil in verlagen LDL-C en TC tussen drinkvoedingen met en zonder RGR nagaan.	79	0,6 g/dag RGR	TC na 8w: -14% LDL na 8w: -7,8% Veroorzaakt door drinkvoeding met RGR.	Nutraceutische drinkvoedingen met RGR verlagen LDL-C en TC , ev door potentiering. Veilig en goed getolereerd.

Zoals eerder genoemd, kunnen statines voor veel bijwerkingen zorgen. In het kader van de bijwerkingen en het eventuele alternatief van rode rijst gist extract voor statines, is onderzoek gedaan. Dit is beschreven in tabel 2. Becker toonde in 2009 bij 62 personen dat rode rijst gist extract een alternatief is voor mensen die intolerant zijn voor statines. Venero liet in 2010 zien dat met een dosis van 1,2 gram rode rijst gist extract de verschillende lipidewaarde al daalden.

In Nederland is mogelijk een grote groep mensen die niet tegen statines kan, voor deze groep zou het rode rijst gist extract een mogelijk alternatief kunnen zijn.

Tabel 2 Onderzoek naar rode rijst gist extract bij statine intolerantie.

Studie	Type	Doel	N	Dosis	Resultaten	Besluit
Venero 2010	/	Effectiviteit RGR bij verschillende dosissen nagaan.	25	1,2 g/dag RGR	TC: -15% LDL-C: -21% TGs: -6% HDL-C: -0,5%	RGR geeft milde daling van TC en LDL-C. Acceptabel alternatief voor intolerante patiënten.
Becker 2009	RCT-DB, 24 w	Effectiviteit en tolerantie van RGR bij patiënten die intolerant zijn aan statines.	62	1,8 g/dag RGR	LDL-C: -21,3% → Significante daling tov placebo	RGR is een therapeutische optie voor patiënten met SAM.

4. Samenstelling van de onderzoeksgroep

De onderzoeksgroep is afkomstig van een bedrijf waar Perfect Health de bloedonderzoeken voor verwerkt; Prescan. Aangezien men bij Prescan tegen betaling (ronde de € 1000,-) een Total body scan kan krijgen, met eventueel een laboratorium onderzoek, betreft het een selectieve onderzoeksgroep. Niet iedereen laat een dergelijk kostbaar onderzoek doen. De onderzoeksgroep van Prescan wijkt hoogstwaarschijnlijk op achtergrondvariabelen af van de Nederlandse bevolking.

De socio-economische achtergrondvariabelen verschillen waarschijnlijk tussen de onderzoeksgroep en de normale populatie. Variabelen die hier worden bedoeld zijn bijvoorbeeld opleidingsniveau en/of inkomensniveau. In 2012 is door Nieuwenhuis intern bij Prescan een onderzoek gedaan naar de clientèle van Prescan, waar de huidige onderzoeksgroep deel van uitmaakt. Uit dit onderzoek bleek dat de man-vrouw verdeling binnen Prescan verschilt van de verdeling in de rest van Nederland. Bij Prescan bestaat deze voor 63% uit mannen en voor 37% uit vrouwen. In Nederland ligt deze verdeling rond de 50%. De onderzoeksgroep die afkomstig is van Prescan is ook geen doorsnede van de Nederlandse bevolking als er gekeken wordt naar leeftijd. De grootste groep, 65% (Nieuwenhuis, 2012) van de clientèle van Prescan is tussen de 50 en 70 jaar oud terwijl in de Nederlandse bevolking deze groep ongeveer 26% (CBS, 2013)

van de populatie uitmaakt. Om de socio-economische status te meten, worden de variabelen opleidingsniveau en het inkomen meegenomen. Van de Prescan clientèle heeft 61% een opleidingsniveau op HBO-niveau of hoger, binnen de Nederlandse bevolking ligt dit cijfer op 33% (Statline, 2013). Naast het opleidingsniveau ligt ook het inkomen hoger dan het gemiddelde inkomen van de Nederlandse bevolking. Bij het CBS wordt een inkomen van meer dan 50.000 euro gerekend tot de hoogste inkomens, in Nederland betreft dit ongeveer 3.5% van de Nederlandse bevolking. Bij Prescan ligt dit getal volgens Nieuwenhuis op 69%. De vergelijking met de Nederlandse bevolking is nodig om te bekijken of het onderzoek representatief is voor de gehele populatie. Belangrijk is de vraag of deze onderzoekspopulatie representatief is voor de groep mensen die overeenkomstige medische problemen heeft. Aangezien het cholesterol pas regelmatig verhoogd aangetroffen wordt vanaf het 50^e levensjaar komt de leeftijdsgroep van Prescan overeen met de groep die deze klachten ontwikkelt. Socio-economische status, opleidingsniveau en de man-vrouw verdeling zijn niet vergelijkbaar met de groep mensen met soortgelijke klachten.

Samenstelling van de onderzoeksgroep

In dit onderzoek worden 39 cliënten die deelnemen aan het Metabolisme Programma onderzocht. Waarvan 30 mannen en 9 vrouwen. De gemiddelde leeftijd van de onderzoeksgroep is 60 jaar (SD = ± 9.16) waarbij de jongste deelnemer 39 jaar oud en de oudste 75 jaar oud is.

5. Statine gebruik

De meest gebruikte statine is Simvastatine met een dosis van 40 milligram per dag. Deze statine wordt het meest gebruikt in Nederland omdat dit volgens de richtlijn cardiovasculair risicomanagement de ‘start-statine’ is bij de eerste vaststelling van een verhoogd risico op hart en vaatziekte door onder andere een verhoogd cholesterol. Meer dan de helft (57%) van alle statinegebruikers in Nederland gebruikt simvastatine 40mg/dag (GIP Zorginstituut, 2014).

Niet iedereen blijft echter statines gebruiken, veel mensen stoppen met het gebruiken van de statines. De reden voor het stoppen met deze statines is in een groot retrospectief cohortonderzoek bekeken. Er werd een groep van 130.000 statinegebruikers in de Verenigde Staten onderzocht. Van deze gebruikers gaf 53% aan minimaal eenmaal gestopt te zijn (geweest) met statines. Van deze 53% gaf meer dan de helft (55%) als reden bijwerkingen op, onder andere: Spierpijn, gewrichtsklachten, pijn en vermoeidheid. Van de groep gestopte statinegebruikers was 50% na een jaar opnieuw gestart met de statines. Van deze 50% gebruikte na een jaar nog 90% de statines (Zhang, et al., 2013). Als we deze cijfers extrapoleren naar Nederland levert dat de volgende gegevens op, wat geen exacte cijfers zijn maar een benadering:

Tabel 3 Een schatting van het Statinegebruik in Nederland

Onderdeel	Percentage	Aantal
Statine gebruikers Nederland	100%	1.912.553
Minimaal 1 maal gestaakt	53%	1.013.653
Reden van staken: bijwerkingen	55% (van 53%)	557.509
Stakers die niet hervatten	50% (van 53%)	506.826
Stakers die hervatten	50% (van 53%)	506.826
Succesvolle hervatting	90% (van 50%)	456.143
Onsuccesvolle hervatting	10% (van 50%)	50.682

Van de in totaal bijna 2 miljoen statinegebruikers in Nederland is 50% minimaal eenmaal gestaakt; van deze miljoen die is gestopt is de helft wederom gestart met statines en is de andere helft niet opnieuw gestart met het gebruiken van statines. Het aantal mensen dat het statine gebruik staakte en dit niet hervatte zou in Nederland met de gebruikte percentages rond de 500.000 personen liggen. Van deze groep is echter niet bekend wat er na het staken van de statines gebeurt, er is alleen bekend dat deze groep niet opnieuw start met statines. Deze mensen kunnen bijvoorbeeld andere medicatie zijn gaan gebruiken, op de leefstijl zijn gaan letten, met alle behandelingen gestopt zijn of juist gestart zijn met voedingssuppletie. Hierover is echter geen informatie bekend. Waarschijnlijk is de groep die statines behoort te gebruiken veel groter dan het aantal statinegebruikers dat nu in Nederland bekend is. Dit omdat een grote groep individuen met een verhoogd cholesterol, geen statines gebruikt. Aangezien er weinig gegevens bekend zijn van de groep 500.000 voormalige statinegebruikers wordt de aanname gedaan dat deze groep statines niet urgent nodig heeft. Er zou meer onderzoek moeten worden gedaan naar de groep van 506.826 voormalige statinegebruikers.

Bijwerkingen van Statines

Een mens heeft energie nodig, bijvoorbeeld om te bewegen. Deze energie zit in het lichaam in de vorm van adenosinetrifosfaat ofwel ATP. ATP wordt ook wel een energiedrager genoemd. ATP wordt gemaakt in cellen. Cellen in het menselijk lichaam hebben een celkern, waarin veel processen plaatsvinden. Een van deze processen is een bepaald energieproces. Binnen de celkern zitten verschillende organellen. Een van deze organellen heet een mitochondrion. In deze mitochondrion komen de elektronen die geladen zijn met energie vanuit de citroenzuurcyclus. Deze elektronen reduceren via een redoxreactie zuurstof tot water, deze reactie levert energie op. Deze energie wordt over een membraam gebracht en levert een zogenaamde protonengradiënt op. Deze protonengradiënt zorgt voor de aanmaak van ATP waarin energie wordt opgeslagen voor het lichaam (Marieb et al. H. , Human anatomy and physiology, 2010).

Binnen in het mitochondrion bevindt zich een membraan. De eerdergenoemde oxidatieve fosforylering vindt plaats rond dit membraan. Dit gaat aan de hand van een vijftal eiwitcomplexen. Een aantal van deze complexen (onder andere complex I) gebruiken het co-enzym Q10 om de protonen en elektronen van het energierijke NADH⁺ aan af te staan. De protonen worden vervolgens over het membraan gebracht en zo wordt een protonengradiënt gecreëerd die de ATP synthese stimuleert. De reactievergelijking is als volgt: $\text{NADH} + \text{H}^+ + \text{Q} \rightarrow \text{NAD}^+ + \text{QH}_2$ ($\text{Q} + 2\text{e}^- + 2\text{H}^+ \rightarrow \text{QH}_2$). Deze QH₂ of ubiquinol wordt later in eiwitcomplex III nogmaals gebruikt.

Eiwitcomplex II maakt deel uit van de citroenzuurcyclus, ook hierbij wordt Q10 gebruikt om protonen aan af te staan. Dit complex laat echter geen protonen over het membraan gaan en zorgt daardoor niet voor meer ATP-assimilatie. Bij dit complex II wordt ook co-enzym Q omgezet naar ubiquinol (Marieb et al., 2010).

Het derde en belangrijkste complex voor de Q10 is de zogenaamde Q-cyclus bij eiwitcomplex III. Bij de Q-cyclus worden de twee elektronen van co-enzym QH₂ verdeeld over twee cytochroom c moleculen waarbij het ijzeratoom in beide cytochroom c moleculen van Fe²⁺ naar Fe³⁺ oxideert.

Hierbij wordt wederom een protonengradiënt gecreëerd die zorgt voor de ATP-assimilatie. Uiteindelijk zijn er nog twee complexen die de ATP-assimilatie bevorderen, hier speelt co-enzym Q10 echter geen rol. Dit membraan, waarover de protonen worden gepompt, werkt doordat het een H⁺ proton door een ATP-synthase laat diffunderen. Deze H⁺ zorgt voor de binding van een fosfaatgroep aan een ADP molecuul waardoor het energierijke ATP molecuul ontstaat. Op het moment dat een individu statines krijgt en daarmee ook de Q10-aanmaak wordt geremd, kan dit zorgen voor een energietekort in de vorm van een ATP tekort (Schuit, 2000).

Spiersparen bestaan uit myosine en actine filamenten die samen voor de spiercontractie zorgen onder invloed van onder andere ATP. Als er calciumionen aan de actinifilamenten hechten, komen er bindingsplaatsen voor myosine vrij die de spiercontractie veroorzaken. Deze contractie kan echter alleen plaatsvinden als er door een ATP molecuul energie is afgegeven. ATP bindt aan de myosine en zorgt dat contractie mogelijk is. Als er door een Q10 tekort niet afdoende ATP wordt aangemaakt kan dit leiden tot het niet goed functioneren van spieren, wat kan leiden tot spierpijn, spierzwakte, spierkrampen of in ernstige gevallen spieraafbraak (rhabdomyolyse). Deze spierproblemen zijn de meest geziene bijwerkingen van statines en hoogstwaarschijnlijk het gevolg van een Q10 tekort.

6. Kosten van cardiovasculaire aandoeningen in termen van risico's of behandeling

Binnen de richtlijn van het cardiovasculair risicomanagement is een economische analyse uitgevoerd aangaande de kosteneffectiviteit van statinetherapie. Hieruit blijkt dat vanaf een 10-jaarsrisico op sterfte of ziekte door hart en vaatziekten van 20% de kosteneffectiviteit van statinetherapie kosteneffectief is. Dit betekent € 20.000, - per QALY (quality adjusted life year). Deze kosteneffectiviteitsanalyse is uitgevoerd in 2011. Inmiddels zijn de prijzen van enkele statines gedaald maar zijn de afleverkosten van de apothekers gestegen. Tabel 5 geeft de huidige situatie weer. Daarbij is rekening gehouden met het feit dat de afleverkosten in 2014 zijn vastgesteld op (maximaal) € 7.65 per aflevering. In de situatie van 2011 is uitgegaan van gemiddeld 4.2 afleveringen van statines per jaar per patiënt. Dit aantal afleveringen wordt ook in tabel 5 gebruikt. De kosten van de medicijnen komen van de website www.medicijnkosten.nl, geraadpleegd op 15 mei 2014. Tabel 4 is afkomstig uit de richtlijn cardiovasculair risicomanagement en laat zien welke stappen er ondernomen worden door de artsen in het kader van verlagingen van het cholesterol. De genoemde streefwaarde voor het LDL cholesterol is 2,5 mmol/liter.

Tabel 4 Stappenplan statinetherapie

Stap 1	start met simvastatine 40 mg/d (of lager indien geringe LDL-verhoging)
Stap 2 *	switch naar atorvastatine 20 of 40 mg/d of rosuvastatine 10 of 20 mg/d (dosering afhankelijk van de LDL-verhoging)
Stap 3 *	verhoog dosering atorvastatine tot maximaal 80 mg/d of rosuvastatine tot maximaal 40 mg/d
Stap 4 *	bij niet bereiken van LDL-streefwaarde, zie desbetreffende paragraaf
LDL = low densitiy lipoproteïne. * Een volgende stap is van toepassing indien de streefwaarde niet wordt bereikt.	

Tabel 5 Kosten statines

2014	Stap	Kosten per jaar	Afleverkosten	Totale kosten	Kosten
		(365 stuks)	(€ 7.65/voorschrift)	Per jaar	Per dag
Simvastatine 40 mg	1	€ 8.65	€ 32.13	€ 40.78	€ 0.11
Atorvastatine 20 mg	2	€ 8.77	€ 32.13	€ 40.90	€ 0.11
Atorvastatine 40 mg	2	€ 13.82	€ 32.13	€ 45.95	€ 0.13
Rosuvastatine 10 mg	2	€ 301.67	€ 32.13	€ 333.80	€ 0.91
Rosuvastatine 20 mg	2	€ 427.02	€ 32.13	€ 459.15	€ 1.26
Atorvastatine 80 mg*	3	€ 27.64	€ 32.13	€ 59.77	€ 0.16
Rosuvastatine 40 mg	3	€ 585.01	€ 32.13	€ 617.14	€ 1.69

* Tweemaal dosering 40 mg

Vergeleken met de kosten van de statines in 2011 is er verschil bij de Atorvastatine te zien. Dit hangt samen met het aflopen van het patent van de Atorvastatine in 2012. Rosuvastatine is een statine die erg duur is. Het patent van Rosuvastatine verloopt in 2016, de prijs van deze statine zal na dat jaar waarschijnlijk dalen. Omdat de kosten van de statines tegenwoordig zo laag zijn, zal er geen alternatief gevonden hoeven te worden om de kosten van de statines verder te verlagen. De statines zijn kosteneffectief zolang zij onder de € 20.000, - blijven. Dit is bij de meeste statines geen probleem en zal vanaf 2016 bij geen enkele statine meer een probleem zijn, is de verwachting. De kosten van hart en vaatziekten zijn ook meegenomen in deze bepaling. De richtlijn cardiovasculair risicomanagement geeft hiervoor de volgende tabel (tabel 6):

Tabel 6 Ziektekosten hart en vaatziekten

Parameter	Event	1e jaar	> 1e jaar	Bron
kosten hartinfarct	€ 6.000	€ 9.000	€ 3.500	Tan 2006, Van Hout 2001, Greving 2008
kosten beroerte	€ 7.600	€ 19.000	€ 16.500	Tan 2006, Van Exel 2003
kosten hartfalen		€ 1.550	€ 1.550	schatting uit Nederlandse gegevens 2005
kosten post-2e events		€ 19.000	€ 16.500	kosten na CVA als schatting van de maximum kosten
kosten sterfte HVZ	€ 4.000			Van Exel 2003; gemiddelde van fataal MI en CVA

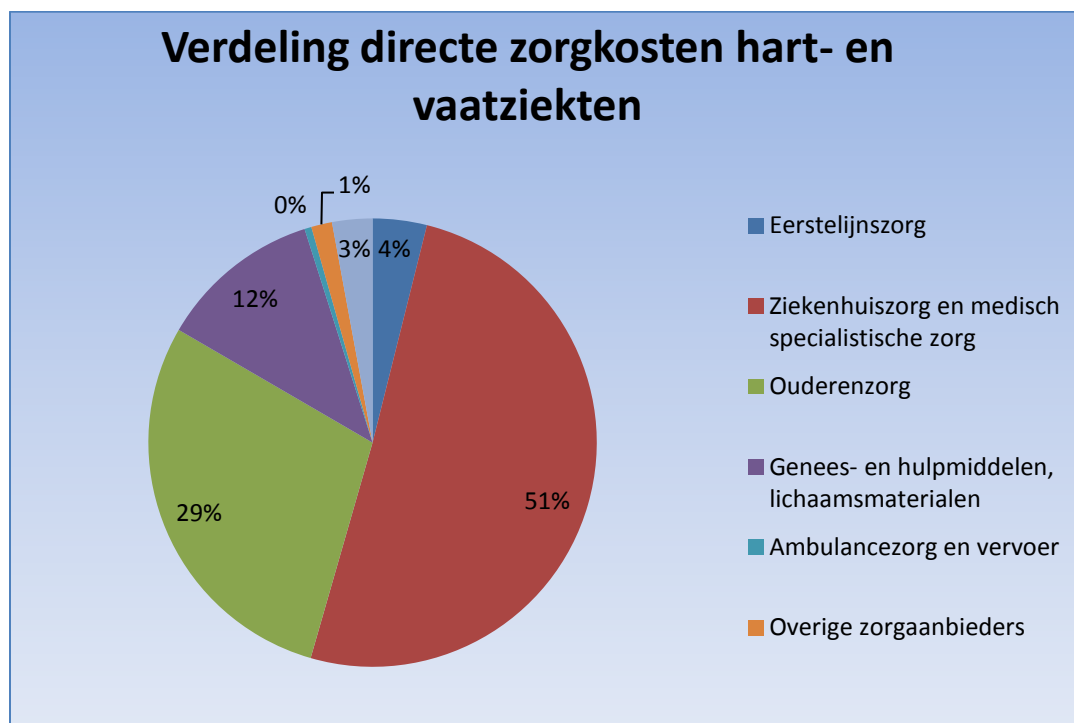
Duidelijk is te zien dat de verschillende hart- en vaatziekten zodra ze zich uit hoge kosten met zich meebrengen. De drempelwaarde van kosteneffectiviteit van € 20.000 per QALY komt voort uit het feit dat als de kosten van een behandeling, in dit geval statines, onder dit bedrag vallen zij kosteneffectief zijn in vergelijking met het niet inzetten van statines en daardoor (vaker) voorkomen van hart- en vaatziekten. Een QALY is een maat die de verlengde levensduur weergeeft maar ook de kwaliteit van deze verlengde levensduur hierin meeneemt. Het verlengen van deze levensduur kan kosten met zich meebrengen. Het principe van de kosteneffectiviteit per QALY betekent dat als de kosten voor behandeling gemiddeld lager zijn dan de kosten die zouden worden gemaakt bij uiting van het (cardiovasculaire) event, hierbij wordt ook een factor van kwaliteit van leven toegevoegd. Deze € 20.000 is gebaseerd op de gemiddelde jaarlijkse kosten voor een cardiovasculair event; zo is bijvoorbeeld te zien dat de kosten van een beroerte twee jaar na het event per jaar € 16.500 per patiënt zijn. Weet men hierbij een event te voorkomen door gebruik van statines dan bespaart men per patiënt waarbij dit voorkomen wordt per jaar € 16.500. Hierbij gebruikt men kosten per jaar, niet kosten per QALY. Naast deze directe kosten zijn er bij een event ook indirecte kosten die worden gemaakt en de kosten van een event verder laten toenemen, later wordt verder ingegaan op deze kosten..

Vastgesteld is dat een statine circa € 5000,- besparing in de zorgkosten oplevert in vergelijking met het niet gebruiken van een statine. (NHG, 2011). Als een 60 jarige man met een 10 jaarsrisico van 10% Atorvastatine gaat slikken, zorgt dit voor ongeveer € 15.000 aan kosten. Het voorkomen van de hart- en vaatziekten laat echter gemiddeld € 20.000 aan voorkomen (directe) kosten zien. Dit is een besparing van € 5.000. Deze getallen zijn afkomstig uit de richtlijn cardiovasculair risicomangement waarin is berekend dat vanaf een 10 jaars risico op ziekte of sterfte van 20% of hoger de € 20.000 per QALY kosteneffectief is.

Het Metabolisme Programma kost € 10,96,- per maand. Dit komt neer op een bedrag van € 131,52, - per jaar. Om het Metabolisme Programma kosteneffectief te maken, mocht het inderdaad het cholesterol verlagen en tevens het cardiovasculair risico verlagen zoals dat bij statines is bewezen, dan zou het Metabolisme Programma in kosten lager dan € 20.000, - moeten uitkomen. De kosteneffectiviteit wordt later in dit onderzoek verder uitgewerkt.

De jaarlijkse kosten in Nederland voor cardiovasculaire aandoeningen zijn in 2011 onderzocht. De uitkomst van dit onderzoek liet zien dat cardiovasculaire aandoeningen op jaarbasis € 8,255.20 miljard kosten. Een bedrag dat neerkomt op 9.2% van de totale zorgkosten in Nederland. Deze kosten zijn vooral afkomstig van medische specialistische zorg en ziekenhuiszorg en in mindere mate afkomstig van eerstelijnszorg (RIVM, kosten van ziekten, 2013). Verder heeft het Nationaal Kompas Volksgezondheid de puntprevalentie van hart en vaatziekten onderzocht op 1 januari 2011. Op 1 januari 2011 waren er in Nederland 1.193.238 mensen die leden aan hart- en vaatziekten (Nationaalkompas, 2013). Als het eerder

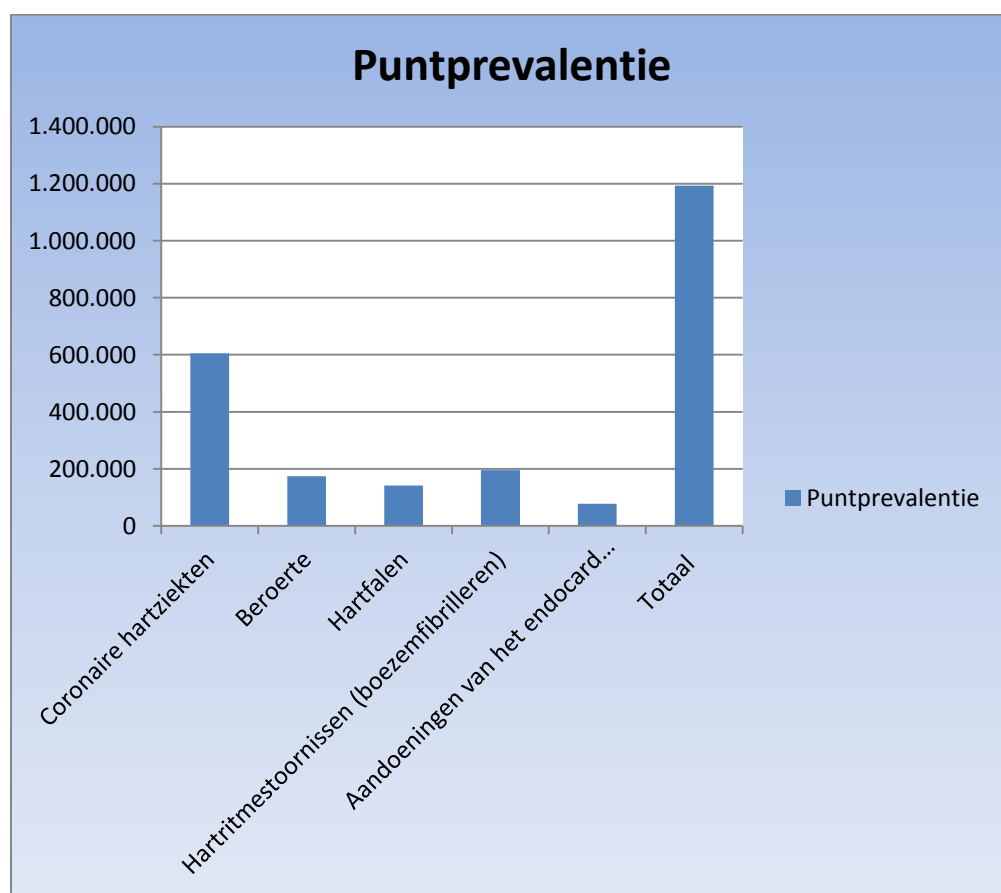
genoemde bedrag gedeeld wordt op het aantal individuen met (een vorm van) hart- en vaatziekten. Is dit een bedrag van € 6918,32 per jaar per hart en vaatziekten patiënt. Dit is een gemiddelde dat berekend is door de totale kosten van de hart- en vaatziekten te delen door het aantal hart- en vaatziekte patiënten op dat moment. Dit zijn de gemiddelde kosten van een patiënt met hart en vaatziekten. Er zijn vele typen hart en vaatziekten, de meest voorkomende is coronair vaatlijden, met een prevalentie van ongeveer 600.000 patiënten op 1 januari 2011 (Nationaalkompas, 2013). De kosten voor een patiënt met coronair vaatlijden zijn het tweede jaar na het event ongeveer € 3.500 per jaar. De prevalentie van een beroerte is lager met 190.000 patiënten op 1 januari 2011 (Nationaalkompas, 2013), echter een beroerte kost twee jaar na het event per jaar € 16.500. Deze twee vormen van hart- en vaatziekten zijn tezamen goed voor meer dan 50% van de kosten voor alle hart en vaatziekten. Baseren we de berekeningen op één van deze beide aandoeningen dan zijn de kosten voor de hart- en vaatziekten niet correct. Om dit verschil in kosten en prevalentie volledig op te vangen, worden alle kosten gedeeld door alle patiënten, de aantallen en verschillende kosten per aandoening vervallen hiermee. Met deze maatregel komt men uiteindelijk op de gemiddelde kosten per jaar van een patiënt met een hart en vaatziekte. Hierbinnen vallen alle vormen van hart- en vaatziekten en alle patiënten die hier aan lijden als één grote categorie, waarover de gemiddelde kosten per patiënt per jaar worden berekend. Kosten voor zorg bestaan uit directe en indirecte kosten. Directe kosten zijn de kosten die direct gerelateerd zijn aan ziekten, bijvoorbeeld ziekenhuis- of medicijnkosten.



Figuur 1 Verdeling directe kosten hart- en vaatziekten

De indirecte kosten zijn de kosten door productieverlies, een voorbeeld hiervan is ziekteverzuim. De eerdere genoemde € 8,3 miljard aan kosten voor hart- en vaatziekten bevat alleen de directe kosten. Het RIVM zegt dat de indirecte kosten van ziekten vele malen hoger zijn maar op dit moment niet volledig bekend zijn. De directe kosten van hart en vaatziekten zijn in categorieën zoals te zien in figuur 1. Duidelijk is te zien dat de ziekenhuiszorg en medisch specialistische zorgkosten hierbij meer dan de helft van de zorgkosten van hart en vaatziekten bedragen.

De verschillende vormen van hart- en vaatziekten hebben verschillende prevalenties. Dit is weergegeven in figuur 2. In de laatste kolom is het totaal aantal mensen in Nederland dat hart- en vaatziekten had op 1 januari 2011. Duidelijk is te zien dat coronaire hartziekten bijna de helft van de totale hart- en vaatziekten bedragen, hieronder vallen een acuut hartinfarct en angina pectoris. Deze coronaire hartziekten ontstaan vaak ten gevolge van (slag)aderverkalking.



Figuur 2 Puntprevalentie van hart en vaatziekten

De waarde die gebruikt gaat worden in het vervolg van dit onderzoek zijn de gemiddelde jaarlijkse kosten per patiënt met hart- en vaatziekten. De kosten zijn zoals hierboven berekend € 6918,32 per patiënt met hart- en vaatziekte per jaar.

7. Risicocalculators

Er zijn verschillende methoden om het risico op hart- en vaatziekte in de toekomst te bekijken aan de hand van verschillende risicofactoren. In Nederland wordt gebruik gemaakt van het zogenaamde SCORE-model. Nederland heeft met het SCORE-model een relatief defensief beleid aangaande verhoogd cholesterol. Andere landen zijn meer preventief met het beleid met betrekking tot het verlagen van het cholesterol. Zo is er in de Verenigde Staten een richtlijn voor cholesterol die uitgaat van hogere risico's en eerder gebruik van statines, soms zelfs preventief gebruik van statines bij minimaal verhoogde risico's. In Nederland wordt bij een 10 jaar risico van 20% of meer op hart- en vaatziekte statines voorgeschreven. De streefwaarde in Nederland van het LDL ligt op 2,5 mmol/liter of lager (NHG, 2011). Als men kijkt naar de cardiovasculaire richtlijn in de Verenigde Staten dan ligt de grens van het 10 jaar risico op 7,5% met een LDL van 1.8 mmol/liter of hoger (Stone et al., 2013). Kortom in de Verenigde Staten wordt eerder ingegrepen bij verhoogde risico's op hart- en vaatziekte. In Nederland zijn de meningen hierover verdeeld. Cardiologen hebben bij het platform Vitale Vaten meermaals aangegeven de grens van een ongezond LDL-cholesterol te hoog te vinden in de huidige richtlijn voor cardiovasculair management. Echter bij het verlagen van de deze grens ontstaan andere problemen, die later binnen dit onderzoek worden genoemd. Hierboven is de richtlijn van de Verenigde Staten als voorbeeld gebruikt maar ook bijna alle Europese landen gebruiken een offensiever cholesterolbeleid dan Nederland. Een gegronde reden hiervoor is een onderzoek uit 2012 dat bewijst dat een laag LDL op een vroeg moment het risico op hart en vaatziekte met een factor drie verlaagt. Hoe dit LDL verlaagd wordt is niet van belang, het lage LDL-cholesterol zorgt voor een risicoreductie in het krijgen van hart- en vaatziekten op latere leeftijd (Ference et al., 2012)

Een nadeel van het gebruikte SCORE-model is dat men maar 10 jaar in de toekomst het risico kan bepalen; de JBS3 risico calculator kan dit voor vele jaren vooruit bekijken. Tevens is het zo dat het SCORE-model beperkt is in het aantal indicatoren dat meegenomen wordt in de berekening. Vanwege deze beperkingen is er gekozen voor een ander model, de JBS3 calculator. De JBS3 calculator is ontwikkeld door de universiteit van Cambridge. De JBS3 calculator gebruikt naast leeftijd, geslacht, bloeddruk, totaal cholesterol, HDL-cholesterol, rookgedrag, diabetes, reuma, het BMI, voorkomen van hart- en vaatziekte bij eerstelijns familie jonger dan 60 jaar ook andere indicatoren die het SCORE-model niet gebruikt. De indicatoren die de JBS3 wel gebruikt en het SCORE-model niet zijn: Afkomst, bloeddrukmedicatie, chronisch nierfalen en atriumfibrilleren (Deanfield et al., 2014).

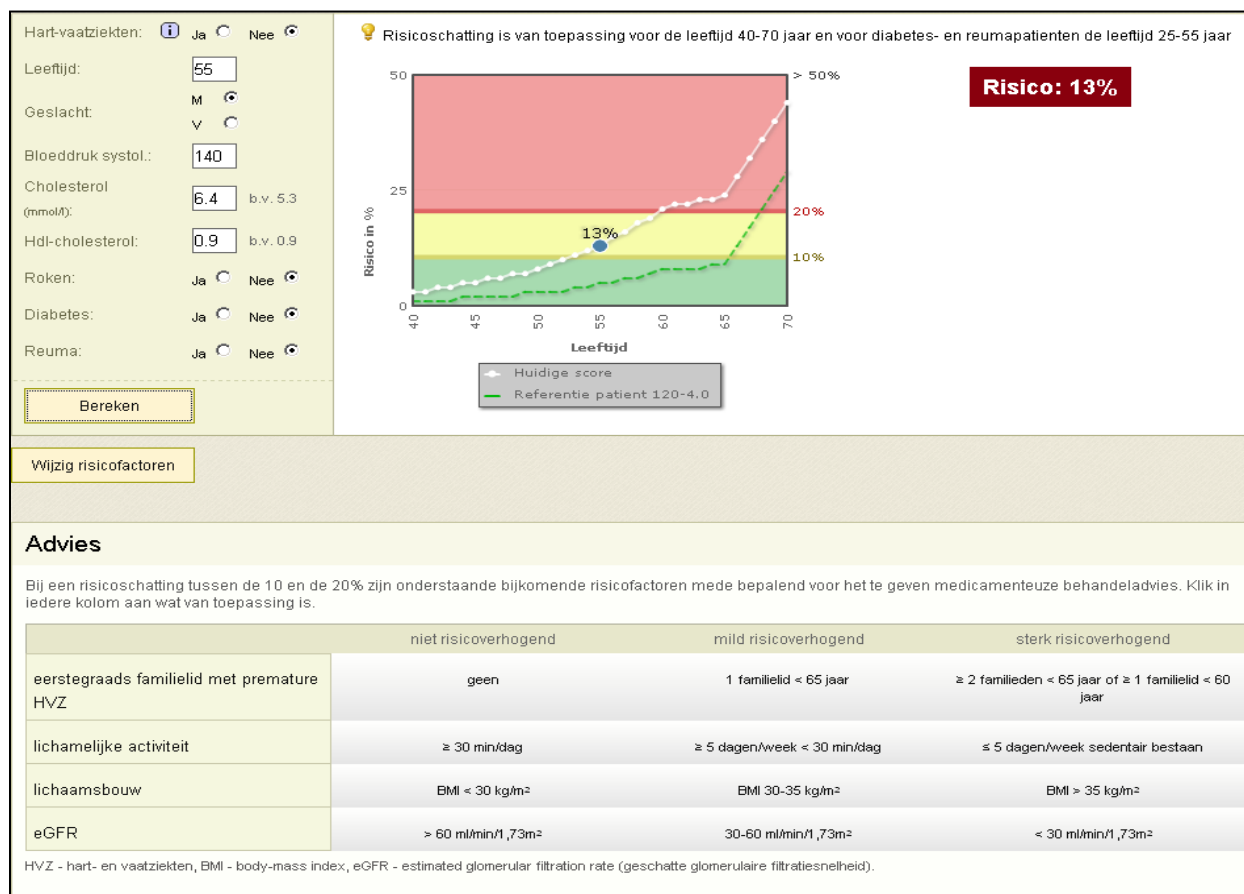
Aan de hand van deze calculator kan er zodra er bekend is wat het cholesterolgehalte is na gebruik van het Metabolisme Programma de kans op hart- en vaatziekte berekend worden. Dit zodat er niet alleen een

resultaat is in verlaagd cholesterol in mmol/liter maar ook in percentages van risico's op hart- en vaatziekte voor de komende jaren.

Een standaard cholesterolstijging ten opzichte van leeftijd is helaas niet bekend, het risico op hart- en vaatziekte is echter wel bekend. Dit onderzoek zal werken met uitkomsten van risico's op hart- en vaatziekte over een tijdspanne van 10 jaar. Omdat deze waarde bepaald wordt voor de Nederlandse gezondheidszorg en het Nederlands cholesterolbeleid, zal er gebruik worden gemaakt van het SCORE-model om een gouden standaard te vinden.

7.1 Het SCORE-model

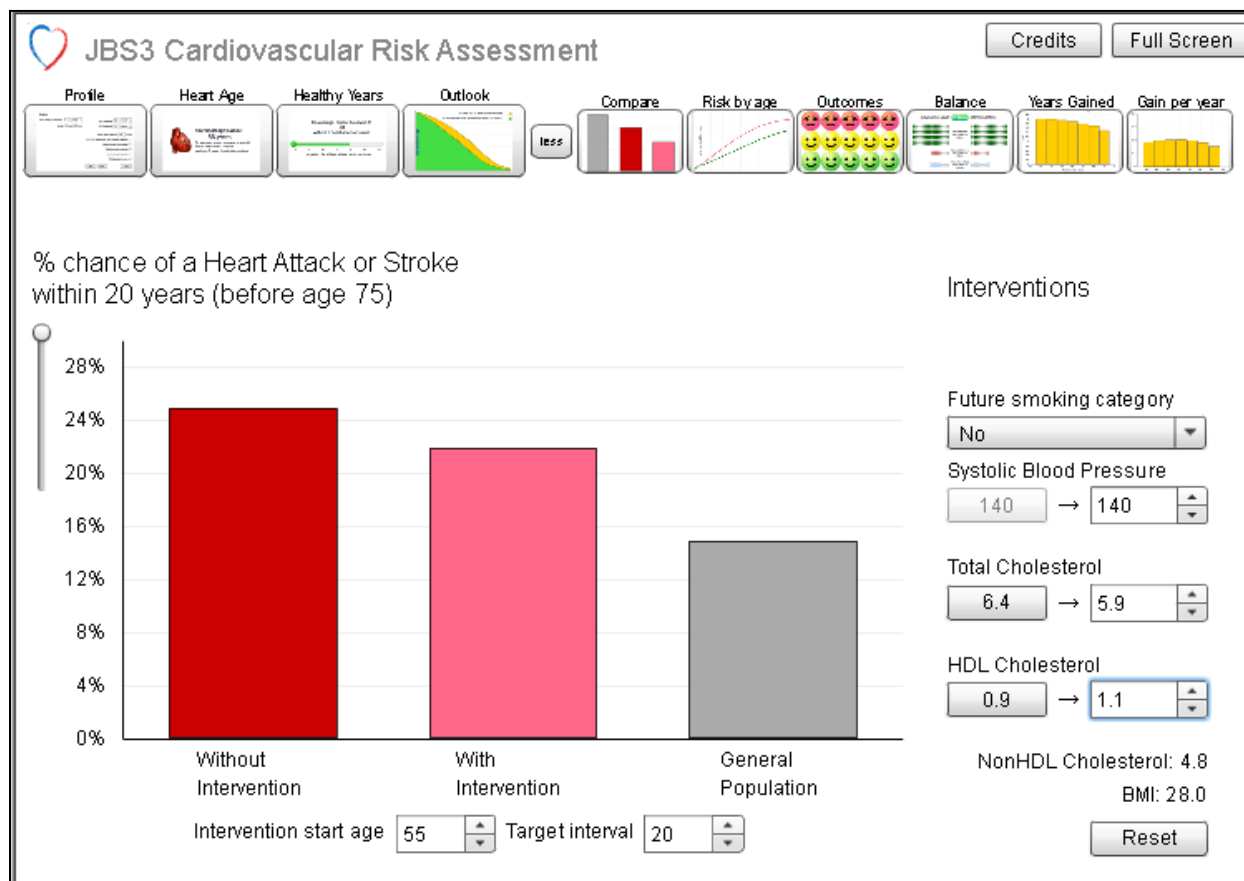
In figuur 3 staat het SCORE-model. Het SCORE-model maakt gebruik van de tabel linksboven waar de leeftijd, het cholesterol, de bloeddruk, het geslacht en andere ziektebeelden ingevuld worden, waarna in de tabel onderaan het advies moet worden bepaald aan de hand van andere risicofactoren zoals lichaamsbouw en lichamelijke inactiviteit. Het SCORE-model geeft ook adviezen op het gebied van medicatie. JBS3 bepaalt alleen het risico en de verlaging van dit risico ten gevolge van 'een ingreep'. Welke ingreep dit is, is voor de bepaling van het model niet van belang. De hoeveelheid cholesterol verlaging wel.



Figuur 3 het SCORE-model

7.2 JBS3 calculator

Bij de JBS3 calculator worden dezelfde waarden ingevoerd als bij het SCORE-model. Uiteindelijk zijn er veel verschillende variabelen mogelijk die bekeken kunnen worden. Hieronder wordt het risico op hart- en vaatziekten bekeken met en zonder interventie. In figuur 4 is rood het risico zonder interventie, roze is het risico met interventie. Deze interventie kan bijvoorbeeld het starten van Statines zijn.



Figuur 4 JBS3 Calculator

Onderaan in figuur 4 staat het target interval dat meer dan 10 jaar vooruit kan berekenen, in deze casus 20 jaar. Tevens is er te zien wat de risicoverschillen zijn als het cholesterol met 0.5 mmol/liter reduceert en het HDL met 0.2 mmol/liter toeneemt. Het risico op een vorm van hart en vaatziekte reduceert dan van 25% naar 22% in de komende 20 jaar. Deze drie procent daling komt neer op een relatieve risico reductie van 12% op het risico van hart- en vaatziekten binnen 10 jaar. Deze berekening kan ook op deze manier worden uitgevoerd voor de Metabolisme Programma onderzoeksgroep.

7.3 Gouden standaard

Een standaard in de toename van het cholesterol naar leeftijd en geslacht is niet bekend. Dit komt omdat de stijging van het cholesterol per individu te veel verschilt wat samenhangt met veel externe factoren zoals bijvoorbeeld voeding, lichaamsgewicht en aanleg. De cholesterolstijging is in dat kader niet te voorspellen, hoewel bekend is dat een verhoogd cholesterol door voeding en beweging maar met maximaal 20% kan dalen in verband met de basale cholesterolassimilatie van de lever (Marieb et al. H. , 2010). Dit wordt later in dit verslag verder uitgelegd. Een algemene standaard over het stijgen van het cholesterol is daarom niet bekend. In de data van het CBS zijn wel gemiddelde cholesterolwaarden te vinden. Deze komen echter niet overeen met de verhoogde cholesterolwaarden. Als de CBS data aangehouden wordt, heeft geen enkele individu een verhoogd cholesterol, wat niet correct is. Aangezien de waarden van cholesterol moeilijk te voorspellen zijn wordt er gekeken naar de toename in het risico op hart- en vaatziekten. Dit risico hangt naast cholesterol af van meerdere factoren. Wel is het zo dat het cholesterolgehalte traag stijgt of daalt (zonder medicatie). Omdat bewezen is dat een cholesteroldaling een afname van het risico op hart- en vaatziekten met zich meebrengt, kunnen de hier genoemde rekenmodellen worden gebruikt.

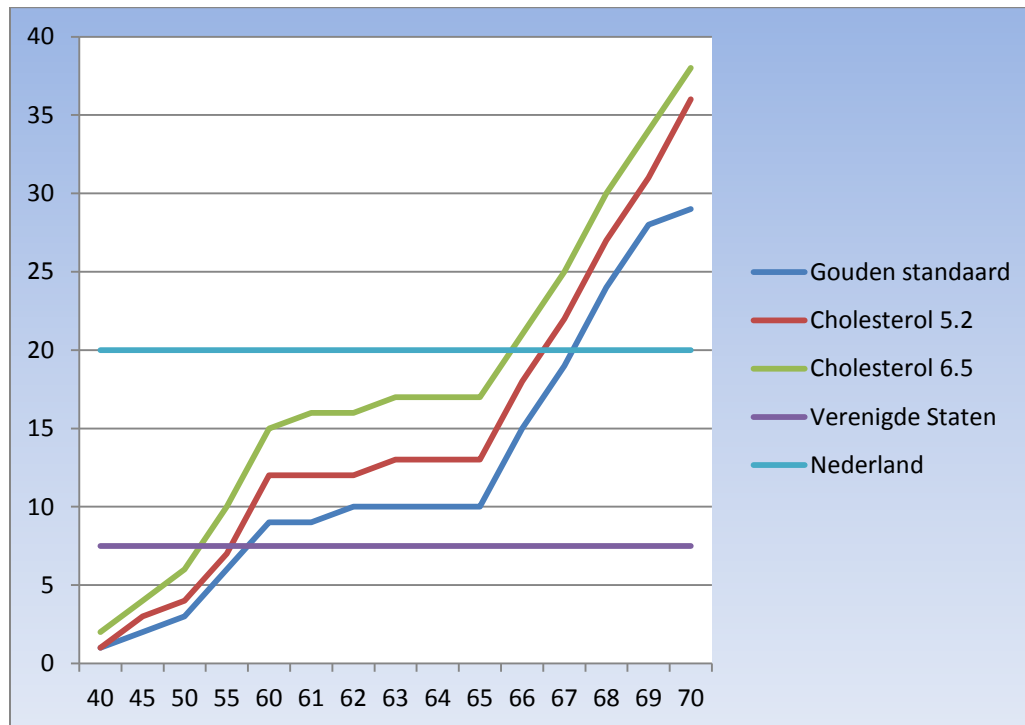
Een onderdeel waar wel een gouden standaard in dit onderzoek voor uitgewerkt is, is het risico op hart en vaatziekten. Uitgaand van een perfect gezond persoon, met een totaal cholesterol van 4.0 mmol/liter een bloeddruk met een bovendruk van 130 en een HDL van 1.0 mmol/l die verder niet aan andere aandoeningen lijdt, is de gouden standaard vastgesteld. Om de gouden standaard van het risico van hart en vaatziekten door een verhoogd cholesterol te bepalen is gebruik gemaakt van de SCORE risicotabel. Dit omdat dit de algemene maatstaaf van Nederland is aangaande het risico op hart en vaatziekten.

De gouden standaard geeft weer in hoeverre bij een gezond persoon het risico op hart en vaatziekten stijgt met de leeftijd. Tevens zijn hier de andere waarden naast te leggen bij stijging van het cholesterol bij elke leeftijdscategorie. Zoals hieronder te zien is, zijn de onderdelen leeftijd en cholesterol open gelaten, deze zullen fluctueren in de uitslagen. Door deze waarde uit te laten rekenen door het SCORE-model en uiteindelijk in een grafiek te zetten kan men een ‘gouden standaard’ voor de toename van het tien jaar risico op de hart- en vaatziekten bepalen. Iets dat tot op heden niet is bestond.

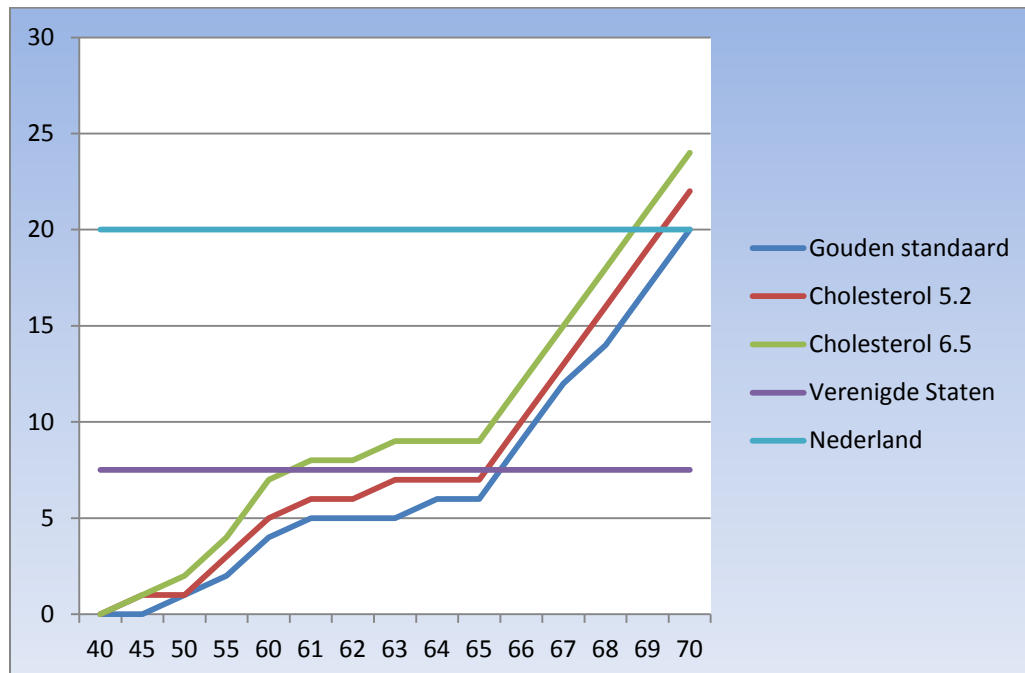
Als er een zogenaamde ‘perfecte’ cholesterolwaarde wordt ingevuld, staat een cholesterol van 4.0 mmol/liter voor een ‘perfecte waarde’. Kortom, de waarde 4,0 wordt ingevoerd en de variabele is de leeftijd, tevens wordt per geslacht een gouden standaard berekend.

De gouden standaard voor het cholesterolgehalte is weergegeven in de onderstaande figuur. Deze geeft het tien jaarrisico op het krijgen van hart- en vaatziekten afgezet tegen de leeftijd weer. Het SCORE-model heeft de waardes berekend voor een perfect gezond persoon. Deze waardes zijn bij elkaar in een

tabel gezet en daaruit kwamen de grafieken die te vinden is in figuur 5 en figuur 6. De gouden standaard is berekend vanuit een cholesterol van 4.0 mmol/liter.

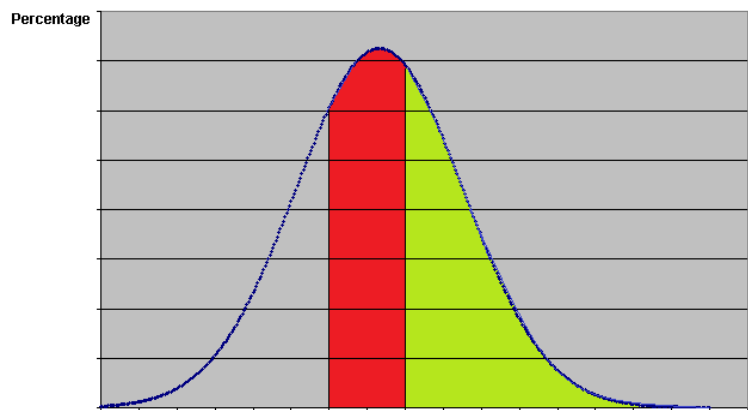


Figuur 5 de Gouden standaard voor mannen



Figuur 6 de Gouden standaard voor vrouwen

Wat te zien is in figuur 5 en 6 zijn de horizontale lijnen die de grens van het statine start- beleid aangeven in Nederland en de Verenigde Staten. In Nederland wordt vanaf een tien jaarrisico van 20% of meer op hart- en vaatziekten een statine voorgeschreven, waar dit in de Verenigde Staten al vanaf een risico van 7,5% of hoger is. Zoals eerder genoemd wordt ingrijpen bij een lager risico door een groep cardiologen geambieerd. Het verlagen van dit kritische LDL-gehalte stuit echter ook mogelijk op weerstand. Zo zal gezegd worden dat er tegenwoordig medicalisering van de populatie plaatsvindt. Een ander argument is dat iemand met een verhoogd cholesterol direct op een pil ‘zetten’ makkelijker is dan proberen zijn leefstijl te veranderen. Daarnaast wordt waarschijnlijk gezegd dat de zorg nog duurder wordt als er nog meer statines worden voorgeschreven. De publieke opinie zal binnen deze discussie waarschijnlijk een grote rol spelen. Nog een punt in deze discussie is het punt ‘winst’. Degene die de statines verkopen zullen middels een lobby natuurlijk het kritieke LDL-gehalte willen verlagen om



Figuur 7 Gauss Kromme bij verlaging kritiek LDL-gehalte

zo een grotere groep potentiële gebruikers te hebben. Dit is eenvoudig uit te leggen aan de hand van figuur 7. Figuur 7 laat aan de hand van een Gauss kromme de normale verdeling zien van het aantal mensen en hun LDL-gehalte. Figuur 7 laat de toename in het aantal mogelijke gebruikers van statines zien als de grenswaarde van het LDL-cholesterol wordt verlaagd. Dit zijn geen exacte waarden maar een benadering. Er zal een extra groep (in rood aangegeven) statines gaan gebruiken die daar op dit moment nog niet voor in aanmerking komen; het LDL-gehalte is niet ‘hoog genoeg’. Vooral omdat het gaat om het verlagen de kritieke minimawaarde zal dit hoogstwaarschijnlijk een groot percentage van de bevolking zijn en daarmee veel mogelijke gebruikers betreffen.

Met de eerder genoemde gouden standaard is ook te berekenen dat het risico op hart- en vaatziekte van een man bij een cholesterol van 5,2 mmol/l al 1.23 maal groter is dan bij de gouden standaard zelf. Wordt dit risico vergeleken bij een cholesterol van 6,5 mmol/l dan zit men op een vergroot risico van 1.62 maal de kans op het krijgen van hart en vaatziekte binnen 10 jaar in vergelijking met de gouden standaard. Bij de vrouwen liggen deze cijfers anders. Vrouwen hebben een lager risico op het krijgen van hart- en vaatziekten. Zo is te zien dat de gouden standaard niet boven de 20% risico op het krijgen van hart- en vaatziekte komt. Bij vrouwen is het risico op het krijgen van hart- en vaatziekten wel verhoogd bij een verhoogd cholesterol. Is het cholesterol 5.2 mmol/l dan is het risico 1.19 maal het risico bij de gouden standaard. Is het cholesterol verder gestegen naar 6.5 mmol/l dan is het risico verder gestegen naar 1.28

maal het risico van de gouden standaard. Kortom; vrouwen hebben minder kans op hart- en vaatziekten, maar hebben, net als mannen, een verhoogd risico als het cholesterolgehalte toeneemt.

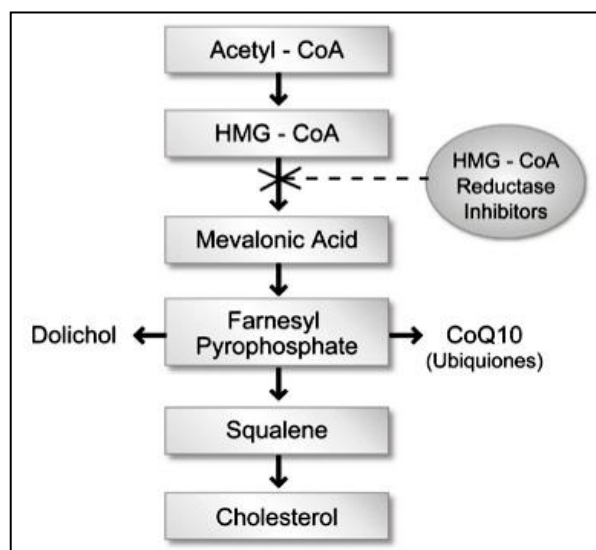
Deze gouden standaard zal later in dit onderzoek gebruikt worden om de risicoreductie op het krijgen van de hart- en vaatziekten weer te geven na gebruik van het Metabolisme Programma.

8. Het Metabolisme Programma

Het Metabolisme Programma bestaat uit een drietal onderdelen (productnamen): Metabolisme Support, Omega-3 Support en Premium Multi Support. Van deze losse producten is het mogelijk dat ze gescheiden de algemene gezondheid dan wel het cholesterol gehalte verlagen, echter hierover is nog geen zekerheid. Over het hoofdbestanddeel van het metabolisme support bestaat wel evidentie over het effect. Het is bewezen dat dit bestanddeel het cholesterol verlaagt. Dit hoofdbestanddeel is het rode rijst gist extract. Waarschijnlijk is dit het belangrijkste onderdeel van het programma met de 333 milligram rode rijst gist extract waarvan 10 milligram Monacoline K, wat de stof is die wetenschappelijk bewezen het cholesterol verlaagt (Liu et al, 2006). De Omega-3 support zou goed zijn voor de bloedvaten. Volgens verscheidende onderzoeken is bewezen dat Omega-3 vetzuren de incidentie van hart- en vaatziekten laat afnemen (Kris-Etherton et al, 2003). Het Premium Multi support is een breed spectrum Multi vitamine dat veel verschillende vitamines bevat. In het appendix staan de productsheets van de verschillende producten waarin ieder ingrediënt is benoemd. De combinatie van deze drie losse producten en de invloed van deze producten op het cholesterol is hetgeen dat onderzocht wordt binnen dit onderzoek.

8.1 Metabolisme Support

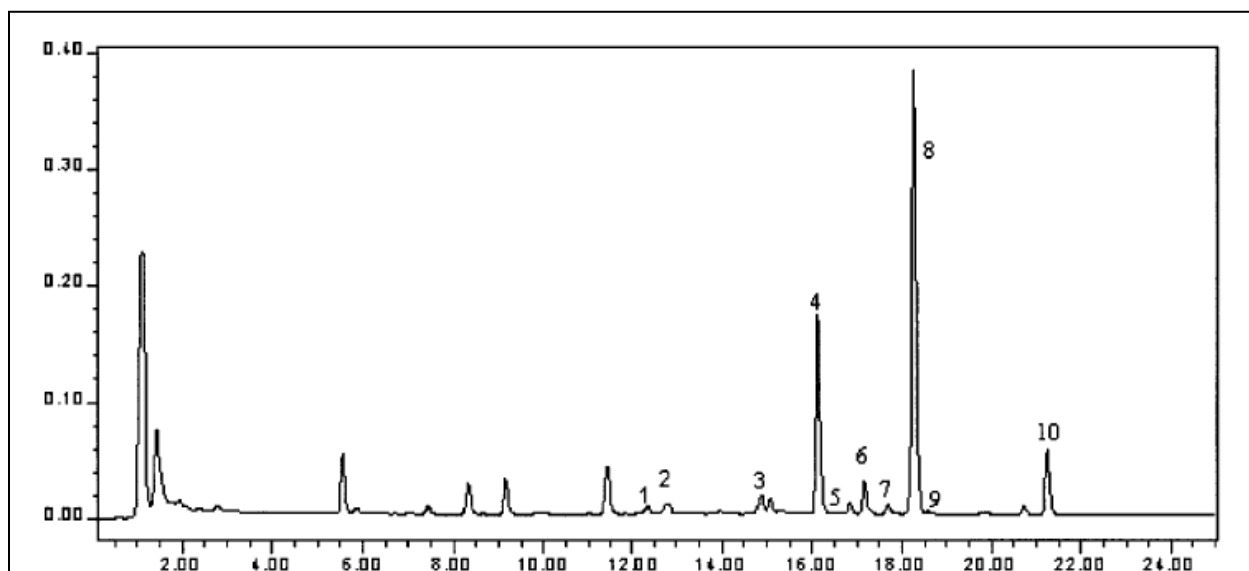
Als er gekeken wordt naar de werking van het rode rijst gist extract op het cholesterol dan wordt een element gevonden dat verantwoordelijk lijkt. Binnen een rode rijst gist extract zit een breed spectrum aan monacolines. De werking in het verlagen van het cholesterol wordt echter toegeschreven aan een van deze monacolines, de monacoline K. Een actieve inhibitor van het enzym 3-hydroxy-3-methylglutaryl co-enzym A-reductase (HMG-CoA-reductase). Het remt de omzetting van HMG-CoA-reductase naar mevalonzuur. Mevalonzuur wordt uiteindelijk via verscheidene tussenstappen omgezet in



Figuur 8 Cholesterolassimilatie

cholesterol. Door de omzetting naar mevalonzuur te remmen, remt Monacoline K indirect aanmaak van cholesterol (Verhelst, 2012). Ook statines werken op deze manier; statines zijn ook HMG-CoA reductase inhibitoren. In het appendix is de volledige cholesterol assimilatie en de invloed van HMG-CoA inhibitie te beschreven. In figuur 8 is deze cholesterolassimilatie in het kort weergegeven.

Het rode rijst gist extract bestaat uit veel verschillende vormen van monacolines. In een onderzoek uit 2000 is nagegaan wat de verschillende stoffen in het rode rijst gist extract nu precies zijn. Natuurlijk is dit voor ieder apart product afwijkend, maar de hoofdonderdelen zullen niet veel verschillen. In het rode rijst gist extract dat toen bekeken is, zaten de stoffen die in figuur 9 -weer zijn gegeven.

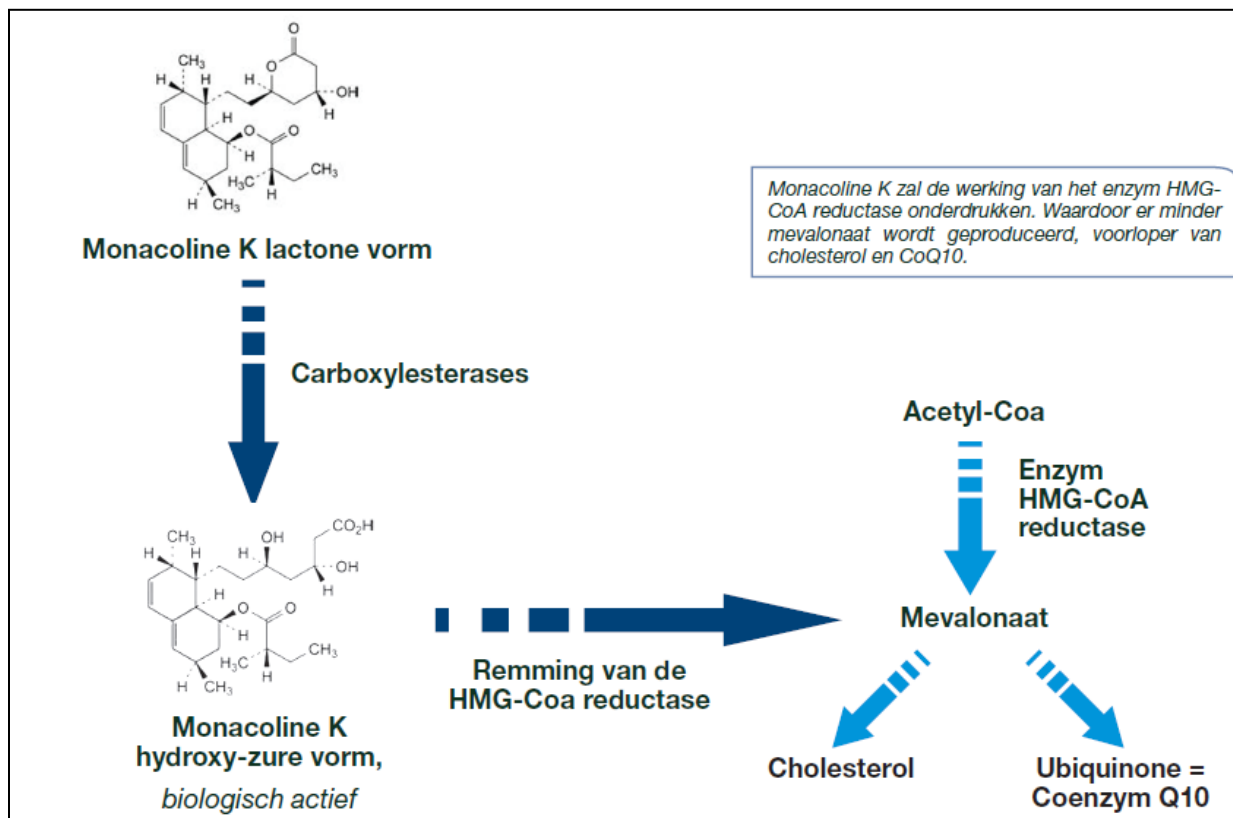


Figuur 9 Rode rijst gist extract analyse

De verschillende stoffen die gevonden zijn in het onderzoek waren grotendeels suikers, polyketides, vetzuren en pigmenten. (Ma et al, 2000) Maar er zijn ook zeven verschillende soorten monacolines waargenomen. Figuur 8 laat een analyse van deze monacolines zien (met nummer). Ma (2000) noemt dit in zijn onderzoek 'de monacoline vingerafdruk van het rode rijst gist extract'. De monacolines maken ongeveer 0.4% uit van het gehele extract. De cijfers 1 tot en met 7 zijn de verschillende monacolines, waar de cijfers 8,9 en 10 staan voor verschillende pigmenten die gevonden zijn in het rode rijst gist extract. Er zijn geen verdere studies naar deze pigmenten gedaan. In het hierboven genoemde onderzoek van Ma (2000) is wel gekeken of het giftige cintrinine vrijkwam bij het fermenteren van de gist. Dit bleek in geen van de gevallen zo te zijn (Ma et al, 2000).

Zoals te zien is in figuur 9 is de monacoline met nummer 4 voor het grootste deel aanwezig in het rode rijst gist extract. Nummer vier is de monacoline in lactonevorm, een zogenaamd cyclische ester verbinding. Deze lactone vorm is identiek aan Lovastatine, de eerste statine die ooit ontdekt is. Inmiddels heeft men echter een methode gevonden om deze lactone vorm om te zetten in de zuurvorm, met een

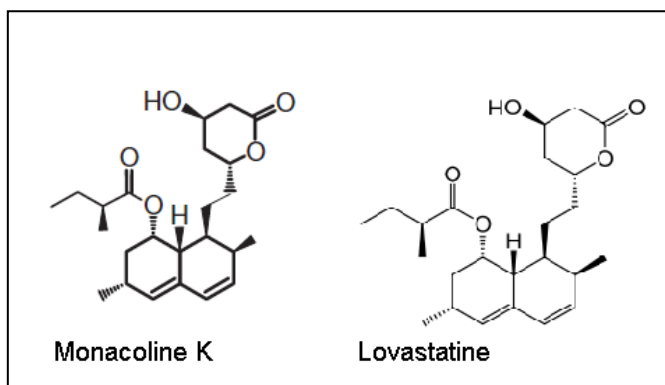
geopende lactone ring (Ma et al, 2000). Dit is de vorm die biologisch actief is als HMG-CoA reductase. Het is mogelijk dat de werking en de intensiteit van mogelijke bijwerkingen te maken hebben met de vorm waarin de monacoline K verkeert. Dit moet echter verder onderzocht worden (Ma et al, 2000).



Figuur 10 Monacoline omzetting

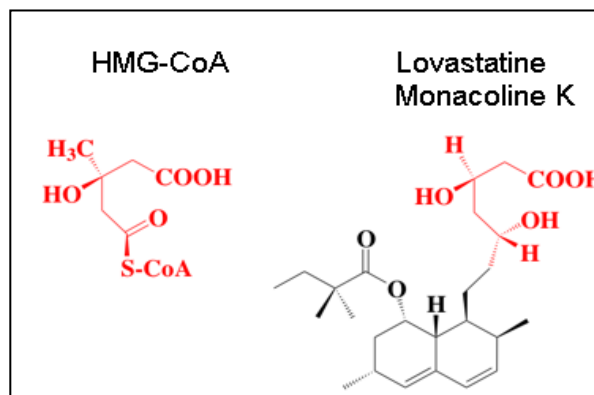
De hierboven weergegeven figuur 10 (Belgian institute of fytotherapy, 2013) laat zien welke beide vormen van Monacoline K er mogelijk zijn. De bovenste vorm is de ‘gesloten’ vorm die wel het cholesterol verlaagt maar om biologisch actief te worden zal deze eerst actief (werkzaam) moet worden gemaakt met een carboxylesterase (Hamelin BA, 1998).

Figuur 11 hiernaast weergegeven, laat de overeenkomst zien tussen de Monacoline K in de lactone vorm en Lovastatine, een van de



Figuur 11 Monacoline K lactone vorm versus Lovastatine

eerst ontdekte statines. De beide stoffen zijn chemisch identiek. Ook is in figuur 10 te zien dat het Coenzym Q10 geremd wordt in zijn aanmaak. De verwachting is dat door deze Q10 remming de meeste bijwerkingen van statines ontstaan. De Q10 werking wordt hieronder uitgebreider besproken. De werking van Monacoline K is gebaseerd op de HMG-CoA reductase groep. Deze groep komt in beide vormen voor. In figuur 12 (Jaspard, 2012) is te zien welk deel van de



Figuur 12 HMG-CoA groep

Monacoline K groep de HMG-coA groep betreft. Bij het fermentatieproces van het rode rijst gist extract is het mogelijk dat er citrininen vrijkomen, deze zijn (in grote hoeveelheid) schadelijk voor de nieren. Het gehalte van citrininen in het Metabolisme Programma is volgens de producent 0.05 microgram. Dit is een waarde die ver onder de maximaal toegestane dosering zit volgens de Europese commissie (zie bijlage IV).

8.2 Omega-3-Support

Naast het ‘Metabolisme Support’ is er binnen het Metabolisme Programma nog een ander onderdeel waar onderzoek naar is gedaan. Binnen deze onderzoeken werd gekeken naar de invloed van de omega -3 vetzuren op de vethuishouding. Zo is er in Chicago een follow-up onderzoek gedaan dat liet zien dat mannen die meer dan 34 gram vis per dag eten een 38% lagere kans hebben op sterfte door hart- en vaatziekten (Daviglius et al., 1997). Ook zijn 85.000 vrouwen 16 jaar lang gevolgd. Uit dit onderzoek kwam naar voren dat de vrouwen die twee tot vier maal per week vis aten een 31% lagere kans hadden op dood door hart- en vaatziekten (Hu et al., 2002). In 1999 werd in het GISSI onderzoek vastgesteld dat het triglyceride gehalte in bloed daalt als er gebruik wordt gemaakt van Omega-3 vetzuren. Ook werd in dit onderzoek gevonden dat het risico op een cardiovasculair event voor mensen die statines gebruiken lager wordt als naast deze statines ook omega-3 gebruikt wordt (GISSI-prevenzione, 1999). De werkzame stoffen uit het ‘Omega-3 support’ zijn de onderdelen DHA en EPA, die aanwezig zijn in respectievelijk 330 milligram en 220 milligram per capsule. Dat de Omega-3 support niet direct het cholesterol zou beïnvloeden lijkt hierbij niet van belang. Het verlaagt wel de triglyceride waarde en beschermt tegen cardiovasculaire events. De werking van het Omega-3 support is in dat opzicht niet te zien in de bloedwaarde van het cholesterol. Er is afdoende bewezen dat omega-3 vetzuren de bloeddruk verlagen en de bloedvaten minder ‘plakkerig’ maken zodat het risico op spontane klontering in een bloedvat

verminderd (Marieb, 2010). Omega-3 wordt als een beschermende factor voor hart- en vaatziekten gezien.

8.3 Premium Multi Support

Het laatste onderdeel van het metabolisme programma is de ‘Premium Multi Support (PMS)’. Dit is een multivitamine met veel verschillende vitaminen en mineralen. Of deze het cholesterol verlagen is niet bekend, maar lijkt onwaarschijnlijk. Er is echter onduidelijkheid over de synergetische werking van verschillende onderdelen samen. Vandaar dat dit onderzoek zich richt op het gebruik van het gehele Metabolisme Programma.

8.4 Programmavorm

In dit onderzoek is niet gekeken naar de gevolgen van de drie losse onderdelen apart, Metabolisme Support, Omega-3 Support en Premium Multi Support. Deze onderdelen worden tezamen geadviseerd door Perfect Health, niet los van elkaar. Door de filtering van de cliënten vallen alle cliënten die toch losse onderdelen gebruiken buiten het onderzoek. Op grond van dit onderzoek naar combinatie kan geen uitspraak worden gedaan over welk onderdeel nu precies voor de cholesterolverlaging zorgt. Om uit te zoeken wat de invloed is van één voedingsstof, is meer onderzoek nodig. De effecten van losse onderdelen zijn binnen dit onderzoek niet onderzocht, de combinatie van de drie onderdelen wel.

9. Methoden

9.1 Literatuuronderzoek

In het hierboven theoretisch kader is kort besproken wat bevindingen uit ander onderzoek zijn en wat daarvan de belangrijkste uitkomsten zijn. Per onderwerp wordt de overige literatuur besproken. Binnen dit onderzoek is vooral gebruik gemaakt van Pubmed, google scholar, de database van de Universiteit Twente en de website van het CBS met Statline is veelvuldig geraadpleegd. De artikelen zijn gezocht gedurende de beginfase van het onderzoek. Dit betrof de periode van eind april 2014 tot en met eind mei 2014. Er zijn veel verschillende trefwoorden gebruikt. De volgende zoektermen zijn zowel in het Nederlands als in het Engels gebruikt: Rode rijst gist extract, omega-3, cholesterol, HDL-cholesterol, cholesterolverlagers, niet verdragen statines, hart en vaatziekte, richtlijn cardiovasculaire ziekte, etc. De artikelen die gevonden en gebruikt zijn variëren in het jaar van publicatie tussen 1994 en 2013. In eerder genoemd onderzoek van Becker in 2008 werd gebruik gemaakt van drie capsules omega-3 per dag met ongeveer dezelfde ingrediënten en hoeveelheden als de omega-3 capsules die in onderhavig onderzoek gebruikt zijn. De onderzoeksgroep in onderhavig onderzoek slikt echter maar één capsule omega-3 per dag. Het rode rijst gist extract werd tweemaal per dag ingenomen, bij een hoge start LDL-waarde was dit 3.6 gram per dag en bij een lage start LDL-waarde was dit 2.4 gram per dag. Binnen dit onderzoek

gebruikt ieder individu 330 milligram(0.33 gram) rode rijst gist extract per dag. Hieruit blijkt dat de combinatie van een rode rijst gist extract en omega-3 vetzuren al eerder (deels) is onderzocht.

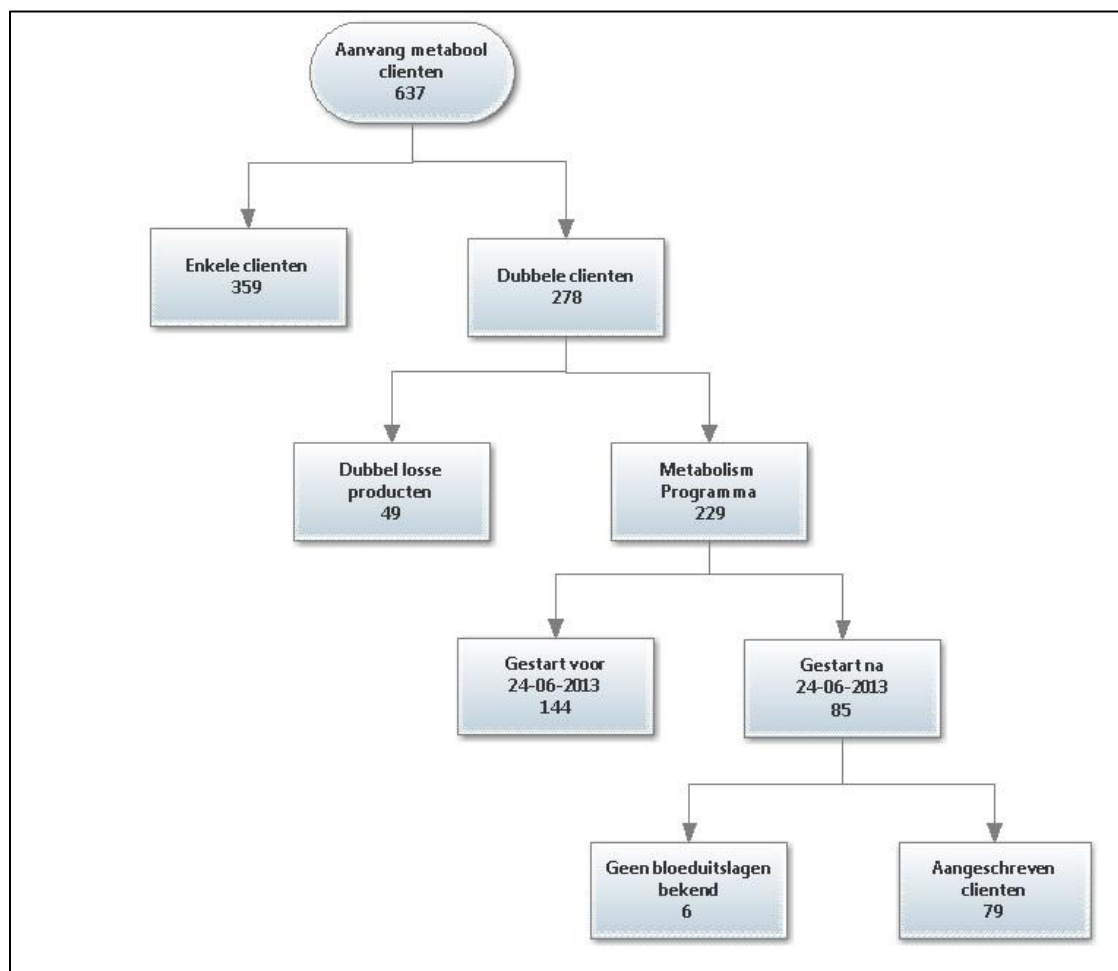
9.2 Dataverzameling

Om als cliënt binnen het onderzoek te vallen moet een individu een aantal stappen ondernomen hebben. Allereerst moet een individu (preventief) bij Prescan zijn geweest om een onderzoek te laten uitvoeren. Binnen dit onderzoek moet de cliënt aangeven een bloedonderzoek te willen en tevens aangeven gecontacteerd te willen worden door het nazorgteam van Perfect Health bij afwijkingen aangaande het bloedonderzoek. Hierna moet de cliënt een Metabolisme Programma hebben gestart. Met het starten van dit programma komt de cliënt in het bestelsysteem van de logistieke partner van Perfect Health.

Om de gegevens van de verschillende cliënten te onderzoeken is er een filtering gemaakt van het volledige cliëntenbestand die deelnemen aan het Metabolisme Programma. Naar de onderzoeksgroep is een email verzonden (appendix) waarin de cliënt werd uitgenodigd voor een gratis bloedonderzoek. Een week na de eerste email is er een tweede email verzonden naar de cliënten die op dat moment nog niet hadden gereageerd. Cardioloog Sprangers was ook erg benieuwd naar de eventuele uitslagen van het onderzoek en heeft aangeboden om samen, voor de cliënten die meedoen aan het onderzoek, een risicoprofiel voor de hart en vaatziekten te maken zodat de cliënten profijt hadden van deelname aan het bloedonderzoek. Uiteindelijk hebben 43 cliënten zich opgegeven voor dit onderzoek, waarvan er 39 hebben deelgenomen.

De onderzoeksgroep van het Metabolisme Programma zijn cliënt bij Perfect Health waar gebruik gemaakt wordt van het Metabolisme Programma. De cliëntengroep van Perfect Health is opgevraagd en aangeleverd door een externe partner (Holland Shipping) die de logistieke tak van Perfect Health beheert. Alle cliënt gegevens werden aangeleverd via een Excel-bestand.

Binnen dit Excel-bestand is gestart met filteren. Het eerste filter dat over de gehele Metabool Programma clientèle (637) ging was het filter voor dubbele cliënten. Zodat alle cliënten die een enkel product



Figuur 13 Flow diagram van het filtermechanisme

gebruiken, een zogenaamd ‘los support’, buiten de filtering vielen. Dit omdat het Metabolisme Programma uit drie losse onderdelen bestaat die tezamen gebruikt worden. Deze filtering ging op basis van naam. Hierdoor konden echter ook cliënten die hetzelfde product bijvoorbeeld tweemaal hadden besteld op dezelfde naam door de filtering komen. Om deze groep te vinden werd er nogmaals een controle uitgevoerd, nu op het dubbel voorkomen van een product onder dezelfde naam. Werd dit gevonden dan werden deze mensen uit het onderzoek verwijderd. Uiteindelijk bleef er een relatief grote groep cliënten over die gebruik maken van het Metabolisme Programma (229).

Zoals is te zien in figuur 13 is er nog een filterstap op startdatum. In de huidige de samenstelling is het Metabolisme Programma pas sinds begin juni 2013 beschikbaar, voor deze datum was bijvoorbeeld het rode rijst gist extract nog niet toegevoegd aan het Metabolisme Support. Door deze verandering in ingrediënten in 2013 was de volgende stap het filteren op ingangsdatum: 24 juni 2013. Na deze datum

gestarte personen hebben alleen het huidige Metabolisme Programma gevolgd en kunnen niet voor bias in het onderzoek zorgen doordat ze eerder een ander programma hebben gevolgd. Dit zou eventueel de bloedsuitslagen kunnen beïnvloeden. Na de datumfiltering werden handmatig alle bloedonderzoeken van de cliënten opgezocht in de database van Prescan. Hier viel nog een klein aantal cliënten af omdat er van deze cliënten geen bloedsuitslagen beschikbaar waren.

Uiteindelijk is naar 78 cliënten een email verzonden met de uitnodiging om deel te nemen aan dit onderzoek. Eén cliënt was overleden vlak voordat de email verzonden werd. Uiteindelijk hebben 43 cliënten zich opgegeven voor dit onderzoek en hebben 39 cliënten deelgenomen. De vier cliënten die afvielen hadden de volgende redenen: Een cliënt was pas half augustus terug in Europa voor onderzoek. De tweede was te druk, de derde cliënt kwam nooit opdagen en de laatste was een cliënt waarbij het verkeerde emailadres (van zijn broer) ooit in de Prescan database was genoteerd. Waardoor niet hij, maar zijn tweelingbroer voor de bloedtest kwam. Helaas gebruikte zijn broer het Metabolisme Programma niet en kon daardoor niet deelnemen aan het onderzoek. Deze fout is gevonden door dit onderzoek, helaas was dit emailadres al jaren geleden ingevoerd en waren zijn uitslagen onbruikbaar voor het onderzoek. Meneer heeft wel een (gratis) bloedtest gekregen.

9.3 Planning

De communicatie voor de planning verliep via de kliniek in Baarn. De cliënten konden zich opgeven voor een bloedonderzoek dat plaatsvond in Schiedam Baarn of Gronau. Het bloed werd geprikt door een van de verpleegkundigen. Het bloed werd vervolgens onderzocht in een onafhankelijk laboratorium; het Labor NordWest uit Schüttorf Duitsland. Dit is een laboratorium dat bloedonderzoek doet voor vele organisaties en artsen zoals ziekenhuizen en huisartsen.

9.4 Bloedwaarden; metingen en berekeningen

De volgende bloedwaarden werden bekeken:

- HDL- Cholesterol
- LDL- Cholesterol
- Totaal Cholesterol
- Triglyceride

Deze vier waarden samen geven het lipide profiel weer waarmee de daling in verschillende waarden bekeken kan worden en daarmee de afname van het risico op hart en vaatziekten. Al deze uitslagen zijn vervolgens in Excel gezet en de toe- of afname van de verschillende waarden zijn statistisch onderzocht aan de hand van een stochastische verdeling. Op grond van deze uitkomsten kunnen conclusies en aanbevelingen worden gedaan over de werking van het Metabolisme Programma en de eventuele mogelijkheid tot verbeteringen. Deze verbeteringen kunnen in de wetenschappelijke literatuur nagegaan

worden maar kunnen ook blijken uit de uitkomsten van de data. Dit is een kleinschalig observationeel onderzoek men moet voorzichtig zijn met het interpreteren van de data en het trekken van conclusies.

De volgende formules zijn gebruikt om de verschillende onderdelen te berekenen, deze berekeningen zijn allen geautomatiseerd in Excel. Bij de standaarddeviatie gaat dit door middel van de functie STDEV, bij het betrouwbaarheidsinterval gaat dit met de functie BETROUWBAARHEID.

De standaarddeviatie:

$$\sigma = \sqrt{\frac{\sum (x - \mu_x)^2}{n}}$$

Betrouwbaarheidsinterval (0.95)

$$\mu_x = \bar{x} \pm t_{\alpha/2} * \frac{S_x}{\sqrt{n}}$$

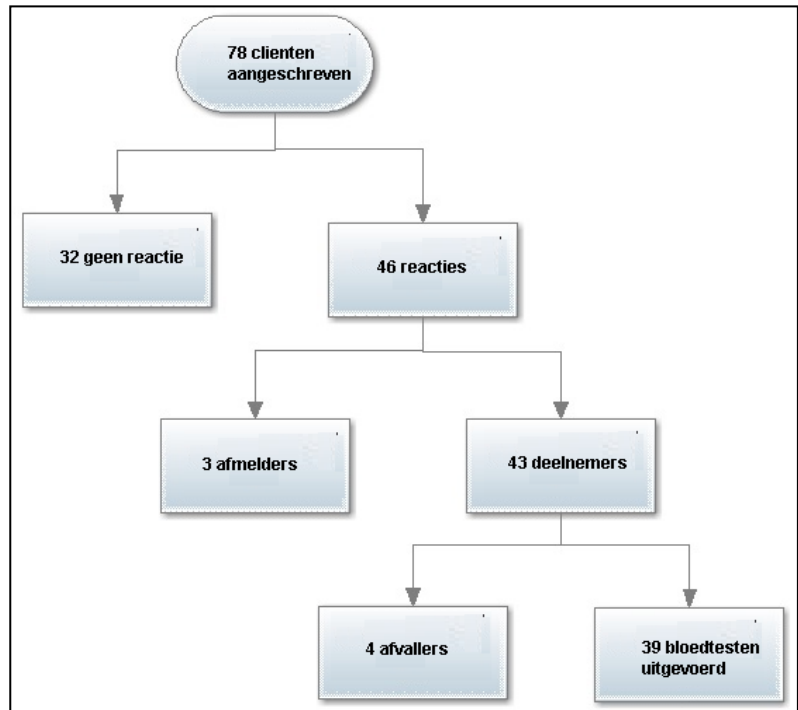
9.5 Intolerantie voor statines

Om het effect van eventuele invoering van het Metabolisme Programma in Nederland voor de groep patiënten die statines niet verdragen te bekijken, is er hoofdzakelijk gekeken naar de wetenschappelijke literatuur en de verschillende databases (Statline) om de kosten van statines in kaart te brengen. Het Metabolisme Programma wordt niet onderzocht als mogelijke vervanger van statines maar als alternatief voor mensen die statines niet kunnen verdragen. Hiervoor is een Amerikaans onderzoek geëxtrapoleerd naar Nederlandse aantallen. Dit laat zien dat er mogelijk een grote groep potentiële gebruikers een alternatief voor statines zou willen hebben om het cholesterol te verlagen.

10. Resultaten

10.1 Respons

De respons in dit onderzoek is te zien in figuur 14. Van de 79 aangeschreven cliënten hebben in totaal 46 cliënten gereageerd. Drie wilden niet deelnemen en 43 reageerden om zich aan te melden voor het onderzoek. Van deze 43 vielen uiteindelijk nog 4 cliënten uit door uiteenlopende redenen. De respons voor deelname aan het onderzoek is 49.4%.



Figuur 14 Flowdiagram van de onderzoeksrespons

10.2 Cholesterolreductie

Met de eerder in dit onderzoek ontwikkelde gouden standaard kan berekend worden wat de risicoreductie voor de hart- en vaatziekten is aan hand van de verlaging van de verschillende bloedvetten door het gebruik van het Metabolisme Programma. Om de eventuele kostenbesparing te berekenen kan gebruik worden gemaakt van de JBS3 calculator samen met de prevalentie van hart- en vaatziekten in Nederland en de totale kosten van de hart en vaatziekten. Om deze gegevens te onderzoeken wordt eerst gekeken naar de verlaging van het cholesterol binnen de onderzoeksgroep. In tabel 7 is te zien is dat het gemiddelde cholesterol van de onderzoeksgroep is gedaald van 6.5 mmol/l naar 5.2 mmol liter. Een gemiddelde afname van 1.3 mmol/l of 20%. Dit verschil is significant ($P < 0.05$)

Tabel 7 Bloedvetprofiel: Start en (eindwaarden)

Bloedvetprofiel	Startwaarde ($P < 0.05$)	Eindwaarde ($P < 0.05$)	Percentage
Totaal Cholesterol	6.52 (SD ± 0.32)	5.21 (SD ± 0.29)	- 0.20 = - 20%
LDL-Cholesterol	4.33 (SD ± 0.29)	3.11 (SD ± 0.23)	- 0.28 = - 28%
HDL- Cholesterol	1.40 (SD ± 0.13)	1.42 (SD ± 0.13)	+ 0.03 = + 3%
Triglyceride	1.88 (SD ± 0.24)	1.47 (SD ± 0.21)	-0.17 = - 17%
TG/HDL ratio	4.56	3.67	- 0.24 = - 24%

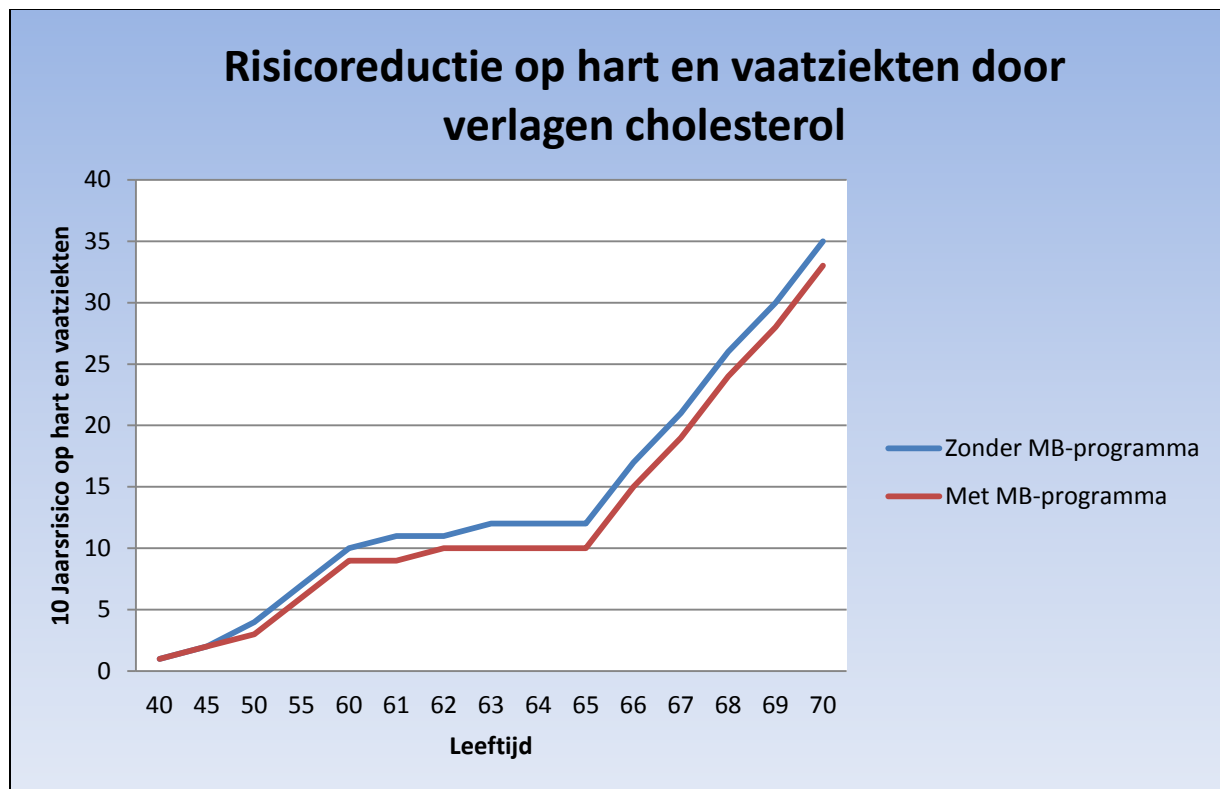
* SD= Standaard Deviatie

De eerste conclusie die getrokken kan worden is dat gebruik van het Metabolisme Programma leidt tot een duidelijke verbetering van de bloedparameters die gerelateerd zijn aan hart en vaatziekten. De waarde van het totaal cholesterol, het LDL-cholesterol en de triglyceride zijn significant gedaald. De stijging van het HDL is niet significant. Het cholesterol is met 20% gedaald, het triglyceridegehalte met 28% en het LDL cholesterol is met 28% is gedaald, wat duidelijke verbeteringen zijn.

10.3 Risicoreductie hart en vaatziekten

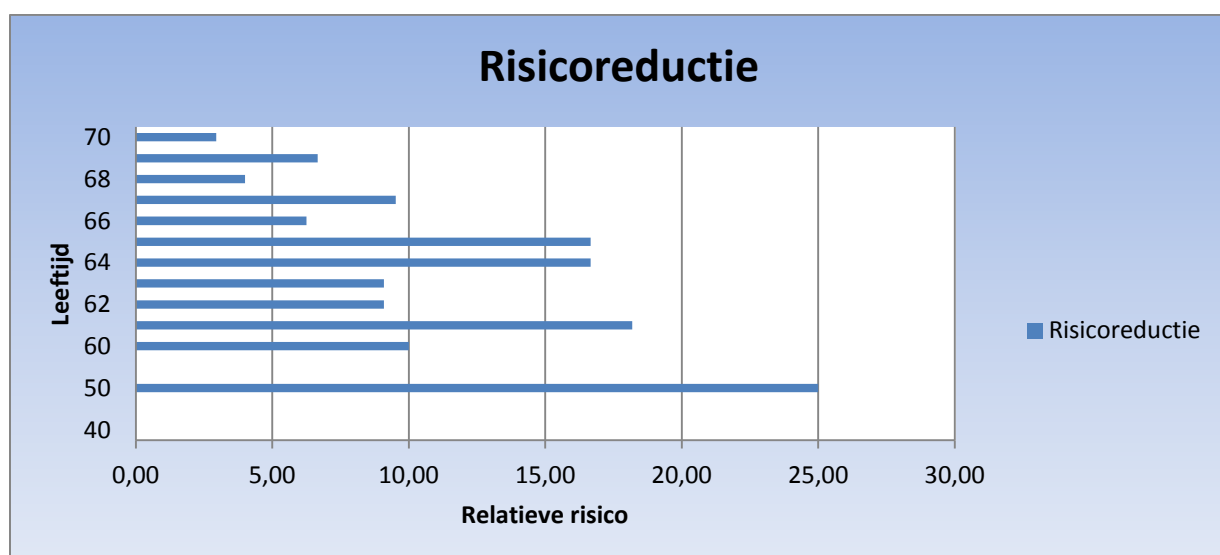
Om de risicoreductie op hart- en vaatziekten te laten zien kan men gebruik maken van de eerder gemaakte gouden standaard. Deze gouden standaard berekent het risico aan de hand van het cholesterolgehalte. Dit zou nu nogmaals worden uitgevoerd echter nu met een verlaging van het cholesterol met 20%. Dit betekent dat alle cholesterolwaardes lager uitkomen en daarmee gereduceerde risico's worden gecalculeerd. Om het overzicht te behouden zal gebruik worden gemaakt van de 'gemiddelde onderzookspersoon'. Een man met een leeftijd van 59.7 jaar zonder voorgeschiedenis met hart- en vaatziekten en die niet rookt. Deze onderzookspersoon had een cholesterol van 6.52 en dit is verlaagd naar 5.21 waarbij zijn HDL onveranderd op 1,4 mmol/liter blijft. De bloeddruk van deze persoon is 130, dezelfde bloeddruk als bij het bepalen van de gouden standaard. De onderzookspersoon is als hij 59.7 jaar oud is geboren rond 15 september 1954.

De risicoreductie die de JBS3 Calculator berekend voor deze 'onderzookspersoon' is een reductie van 22.2% van de kans op het krijgen van hart- en vaatziekten binnen 10 jaar (van 9.0% naar 7.0%). Tevens wordt de hartleeftijd verminderd. De hartleeftijd is de berekende leeftijd van het hart ten opzichte van de werkelijke leeftijd van een individu. De hartleeftijd geeft een indicatie van de gezondheid van het hart. De 'onderzookspersoon' had met zijn cholesterol van 6.5 mmol/liter een hartleeftijd van 61 jaar, door de interventie met het Metabolisme Programma is zijn hartleeftijd gedaald tot 59 jaar.



Figuur 15 Risicoreductie van hart en vaatziekten door verlagen cholesterol

In figuur 15 wordt het 10 jaar risico op hart- en vaatziekten weergegeven ten opzichte van een verhoogd cholesterol. De weergegeven interventie is het Metabolisme Programma die het totaalcholesterol in de onderzoeksgroep met 20% verlaagd. Een verlaging die in het risico op het krijgen van de hart- en vaatziekten ook tot een reductie leidt.



Figuur 16 Relatieve risicoreductie door gebruik van het Metabolisme Programma

Figuur 16 laat de relatieve risicoreductie zien door het gebruik van het Metabolisme Programma. Figuur 16 geeft de afname van de risico's van figuur 15 weer. In figuur 15 is bijvoorbeeld te zien dat een persoon van 60 jaar een risicoreductie van 1% op de kans van hart en vaatziekten binnen 10 jaar kan realiseren door het Metabolisme Programma te gebruiken. Echter deze afname is in termen van relatief risico zoals in figuur 16 een afname van 10%. Het risico ging van 10% zonder interventie naar 9% met Metabolisme Programma. Dit risico wordt met een factor 10 verkleind(-1%), het relatieve risico verlaagd dan met 10%. Om een waarde te benoemen van risicoreductie in de gezondheidszorg worden deze waarden vaak zoals hierboven weergegeven. De risicoreductie is op dezelfde manier weergegeven in de richtlijn cardiovasculair risicomangement.

10.4 De samenstelling van de onderzoeksgroep

De onderzoeksgroep bestaat voor een groot deel uit mannen (63%) en de gemiddelde leeftijd van de onderzoeksgroep is 59.7 jaar. Naast deze kenmerken is de onderzoeksgroep afkomstig van de zorgprofessional Prescan. Hier betaalt men een bedrag voor een 'Total Body Scan'. Dit bedrag zit rond de € 1.000, wat niet iedereen kan betalen. De onderzoeksgroep is gemiddeld hoger opgeleid dan het gemiddelde opleidingsniveau in Nederland. Binnen Nederland heeft 33% een opleiding op HBO-niveau of hoger afgerond. Bij Prescan ligt dit percentage op 61%. Verder heeft de onderzoeksgroep gemiddeld een duidelijk hoger inkomen dan in Nederland de standaard is. Binnen Nederland heeft ongeveer 3.5% van de populatie een inkomen van € 50.000 of meer, bij Prescan ligt dit percentage op 69%. Als er gekeken wordt naar risicofactoren van hart- en vaatziekte dan heeft de onderzoeksgroep een zelfde gemiddeld BMI als de rest van Nederland. Beide groepen hebben een BMI van 26.7 kg/m² (RIVM, Nederland de Maat Genomen, 2009-2010). Roken is naast overgewicht ook een grote risicofactor voor het krijgen van hart- en vaatziekten. Van de onderzoeksgroep rookte 7.7%, is 33.3% gestopt met roken en heeft 59% nooit gerookt. Dit rookgedrag is beter dan het rookgedrag van de gehele populatie. In Nederland rookt 23% heeft 33% vroeger gerookt en heeft 43% nooit gerookt (Nationaal Kompas, 2014). Wat opvalt is dat de groep voormalige rokers procentueel gelijk is aan het aandeel ex-rokers in de gehele populatie. Ondanks overeenkomsten is er sprake van selectiebias en kunnen de uitkomsten niet gegeneraliseerd worden naar de totale populatie.

10.5 Huidig beleid aangaande verhoogd cholesterol

Op dit moment is in Nederland sprake van een relatief defensief beleid aangaande verhoogde cholesterolwaarde vergeleken met andere westerse landen. Om te kijken naar cardiovasculaire risico's worden meerdere risicofactoren meegenomen, zoals beschreven in het beleid opgenomen in de richtlijn cardiovasculair risicomangement. Één van deze risicofactoren is het cholesterol. Andere risicofactoren zijn bijvoorbeeld, roken, familiale aanleg voor hart- en vaatziekten, een verhoogde bloeddruk etc. Al

deze risicofactoren samen vormen een risicoprofiel voor hart- en vaatziekten. Geeft dit risicoprofiel een risico aan van 10% of meer om binnen 10 jaar hart- en vaatziekten te krijgen, dan wordt er gekeken naar mogelijkheden om risicofactoren te verlagen. Is het LDL-cholesterol daarbij hoger dan 2.5 mmol/liter dan wordt gestart met medicamenteuze behandeling. Is het risico op hart en vaatziekten binnen 10 jaar meer dan 20% dan wordt er direct overgegaan op medicamenteuze behandeling. Het voorschrijven van statines gaat relatief eenvoudig en is kosteneffectief; er wordt gestart volgens het stappenplan zoals te zien is in tabel 4. Gemiddeld geeft iedere mmol/l daling van het LDL ongeveer 20% reductie van het relatieve risico op ziekte of sterfte door hart en vaatziekten (NHG, 2011).

10.6 Kosten hart- en vaatziekten

De (directe) kosten van hart en vaatziekten in Nederland zijn ongeveer 8.25,- miljard euro per jaar. Dit staat gelijk aan 9.2% van alle zorgkosten in Nederland. Binnen het beleid zijn tegenwoordig de kosten van statines veel lager dan voorheen. Dit is het gevolg van het verlopen van patenten van een aantal van deze statines. Een persoon die hart- en vaatziekten krijgt kost gemiddeld € 6918,52, - per jaar.

Binnen de hart en vaatziekten zijn veel verschillende varianten bekend, zo is het krijgen van een beroerte een relatief dure vorm van hart- en vaatziekten met ongeveer € 19.000, - aan kosten in het eerste jaar na het eerste incident. Daarentegen kost hartfalen ‘maar’ € 1550, - per jaar.

10.7 Individuen die buiten het huidige beleid vallen

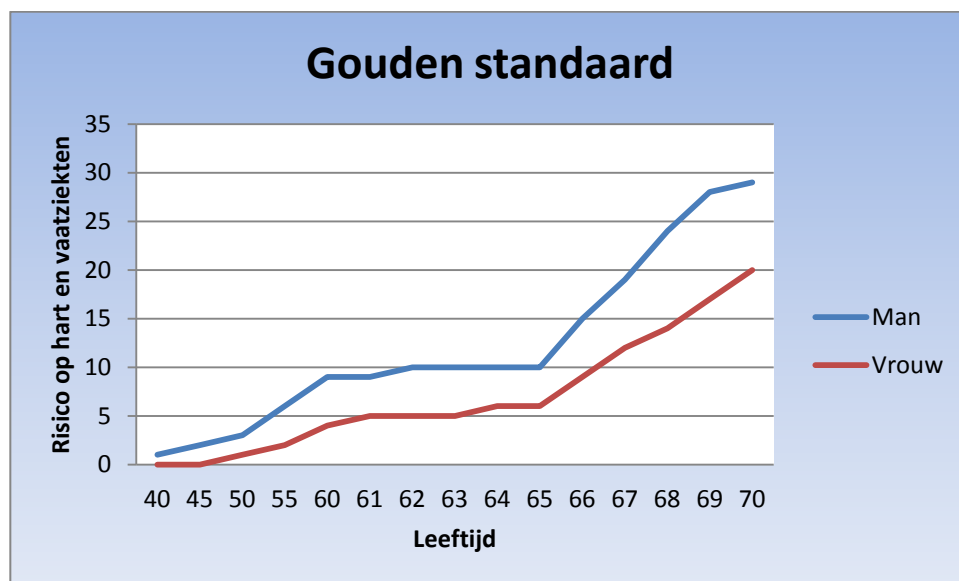
Zoals bekend is de Nederlandse patiënt is steeds mondiger geworden (Oosterwijk, 2010). Onder andere door deze mondigheid zijn mensen tegenwoordig minder geneigd statines te gebruiken. In Amerika is een groot onderzoek verricht naar statine gebruik, waaruit bleek dat 50% van de statinegebruikers wel eens was gestopt met statines. Van deze 50% was uiteindelijk 90% wederom succesvol gestart en is 10% onsuccesvol herstart. Als deze gegevens worden geëxtrapoleerd naar de Nederlandse samenleving is er een groep van ongeveer 50.000 individuen die geen statines gebruikt, terwijl zij dit wel zouden moeten doen. Deze groep valt buiten het huidige statine beleid. Naast deze groep is er nog een groep van ongeveer 500.000 individuen die niet herstarten met statines. Wat deze individuen wel doen is niet bekend. Ook deze groep valt hoogstwaarschijnlijk buiten het huidige beleid bij een verhoogd cardiovasculair risico. De groep van 50.000 mensen zou in aanmerking kunnen komen voor het Metabolisme Programma dat in dit onderzoek wordt onderzocht. Wanneer deze populatie bijwerkingen krijgt of denkt te krijgen van het Metabolisme Programma, zullen zij waarschijnlijk ook direct met het Metabolisme Programma stoppen. De populatie in dit onderzoek lijkt therapietrouw te zijn omdat zij iedere drie maanden een nieuwe levering van het Metabolisme Programma thuis ontvangen, deze betalen en deze leveringen niet opzeggen. De huidige onderzoekspopulatie is een populatie die om uiteenlopende redenen het Metabool Programma gebruikt. Gaat het Metabool Programma zich richten op de groep

patiënten in Nederland die statines niet verdraagt dan zal de therapietrouw goed gemonitord moeten worden. Er is een kans dat een deel van deze groep ook stopt zodra zich eventuele bijwerkingen voordoen of lijken voor te doen.

10.8 Cholesterolstijging met de leeftijd per geslacht

Er is geen standaard voor de stijging van het cholesterol, wel is bekend dat het cholesterol gedurende de jaren toe kan nemen, echter in welke mate is niet bekend. Wel is bekend dat het cholesterol na de menopauze bij vrouwen sterk kan stijgen (Stevenson et al., 1993). Per individu zijn de stijgingen van het cholesterol echter erg verschillend. Dit komt onder andere door de vele verschillende factoren die het bloedvetprofiel beïnvloeden. Kortom een standaard voor de stijging van het cholesterol is niet bekend.

Hetgeen wel berekend kan worden is het risico op hart- en vaatziekten. Hiervoor is gebruik gemaakt van de JBS3 risk calculator, een logaritme verwerkt in een medisch model dat het risico op hart en vaatziekte binnen een 'x' aantal jaar kan berekenen. Als men alle andere variabelen gelijk houdt en het cholesterol laat stijgen, kan een stijging van het risico op de hart- en vaatziekten worden uitgezet tegen de leeftijd en een stijgend cholesterol. Hieruit kan men een 'gouden standaard' maken van het stijgende risico tegen de leeftijd. Deze gouden standaard is het toenemend risico op hart en vaatziekte door alleen een stijgende leeftijd en een blijvend 'perfect' cholesterol van 4.0 mmol/liter.



Figuur 17 De Gouden standaard

Zoals in figuur 17 te zien is, is het duidelijk dat mannen meer risico lopen op hart- en vaatziekten. Stijgt het cholesterol verder, dan zal het risico op de hart- en vaatziekten verder toenemen. De gouden standaard is een grafiek die de stijging van het risico op hart en vaatziekten weergeeft met de stijging van de leeftijd zonder extra risicofactoren.

10.9 De werking van het Metabolisme Programma

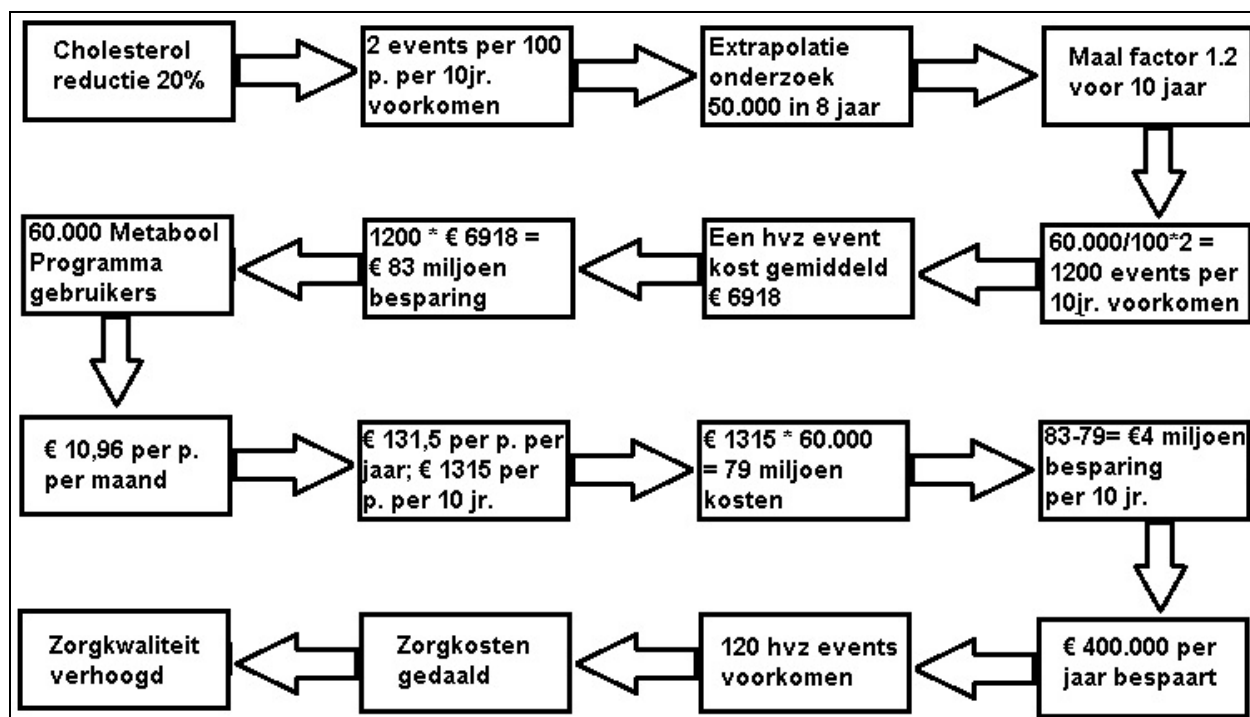
Bij de Metabolisme Support is de voornamelijk werkzame stof het rode rijst gist extract, met in dit extract de monacoline K. Monacoline K is een HMG-CoA reductase remmer, een leverenzym dat in de lever cholesterol aanmaakt. Wordt dit enzym geremd dan wordt er minder cholesterol aangemaakt door de lever. De werking is op hetzelfde mechanisme gebaseerd als het verlagen van het cholesterolgehalte door statines. Echter het verschil zit hem in het feit dat er bij statines veelvuldig bijwerkingen optreden, waarvan een spierpijn is. In onderzoek is aangetoond dat dit bij het gebruik van rode rijst gist extract minder voorkomt. (Becker et al., 2009). Men denkt dat dit te maken heeft met het feit dat Monacoline K in een veel lagere dosis al werkzaam is dan de statines. De bijwerkingen van statines worden vaak toegeschreven aan het feit dat deze naast het cholesterolgehalte ook de aanmaak van het coenzym Q10 remmen.

Het tweede onderdeel dat binnen het Metabolisme Programma valt is de zogenaamde Omega-3 support. De omega-3 vetzuren binnen dit omega-3 Support reduceren de incidentie van de hart en vaatziekten (Kris-Etherton et al., 2002). Deze omega-3 vetzuren verlagen echter in het lipideprofiel alleen de triglyceride. Binnen het kader van dit onderzoek zijn deze vetzuren bijzaak, het rode rijst gist extract is hoofdzaak.

Een derde onderdeel is een Premium Multi support, een multivitamine met een breed spectrum van vitaminen en mineralen. Dit bevat echter geen (voeding)stof die wetenschappelijk bewezen positief werkt ter preventie van hart- en vaatziekten of ter verlaging van de bloedvetten.

10.10 Kostenreductie door gebruik van het Metabolisme Programma

Zoals eerder genoemd zijn de huidige kosten van hart- en vaatziekten in Nederland ongeveer 8,2 - miljard euro per jaar. Dit gedeeld door het aantal patiënten met hart- en vaatziekten wordt € 6918,32 per hart- en vaatziekten patiënt per jaar. Het verhoogt cholesterol leidt tot een hoger risico op het krijgen van hart en vaatziekten, een verlaging (door bijvoorbeeld statines) tot een reductie (Naci H, 2013). De JBS3 calculator berekenen in welke mate er hart- en vaatziekten kunnen worden voorkomen door een interventie. Dit wordt vaak door artsen gebruikt om aan patiënten de gevolgen van bijvoorbeeld het stoppen met roken of gewichtsverlies aan te duiden. Echter, dit kan ook gebruikt worden om de gevolgen van een verlaagd cholesterol weer te geven. Om dit te berekenen is de gemiddelde 'onderzoekspersoon' gebruikt. JBS3 berekend bij een cholesterolreductie van 20% dat er twee gevallen van hart en vaatziekten kunnen worden voorkomen per 100 personen per 10 jaar.



Figuur 18 Schema van de kostenreductie

In figuur 18 is een schema opgenomen om de wijze van kostenreductie te verduidelijken zoals hieronder is uitgelegd. Binnen dit onderzoek zijn de gegevens van het Amerikaanse statine onderzoek geëxtrapoleerd waaruit blijkt dat er in Nederland ronde 50.000 mensen met een verhoogd cholesterol zouden moeten zijn die statines niet verdragen. Tevens zou er nog een groep van 500.000 mensen zijn die gestopt zijn met statines en de behandeling niet hervat hebben, wat deze groep doet aan zijn of haar verhoogd cholesterol is verder niet bekend.. Binnen dit onderzoek wordt gefocust op de groep van 50.000 patiënten die statines niet kunnen verdragen en de behandeling onsuccesvol hebben geprobeerd te hervatten. Het extrapoleren van het onderzoek van Zhang naar de Nederlandse samenleving is eerder in dit onderzoek uitgevoerd. Het onderzoek van Zhang, naar statinegebruik over een periode van acht jaar, heeft een factor 1.2 nodig om de juiste gegevens voor de tijdsduurindicatie van tien jaar te verkrijgen. Door dit te extrapoleren blijkt dat er 60.000 statinegebruikers per 10 jaar in Nederland zijn die statines niet verdragen en de behandeling onsuccesvol hervatten. Als de reductie van 20% in het totaal cholesterolgehalte ten gevolge van het Metabolisme Programma wordt aangehouden resulteert dit in een besparing van twee patiënten met hart- en vaatziekten per 100 individuen. Omgerekend naar 60.000 individuen in 10 jaar geeft dit een preventie van 1200 individuen die geen hart- en vaatziekten krijgen per 10 jaar. Deze 1200 individuen zorgen voor een reductie in de kosten voor hart- en vaatziekten van € 83.022.240 (83 miljoen) euro per tien jaar. Dit betekent dat er 60.000 personen gebruik moeten gaan maken van het Metabolisme Programma. Het Metabolisme Programma kost € 10,96 per persoon per

maand. Dit geeft een kostenpost van € 131,52 per persoon per jaar. Voor een tijdsperiode van tien jaar komt dit neer op € 1315,20 per persoon. De groep van statinegebruikers die statines niet verdragen bestaat uit 60.000 individuen. De totale kosten voor 60.000 individuen voor het gebruik van het Metabolisme Programma voor een tijdsperiode van tien jaar is € 78.912.000 (79 miljoen). De besparing op de kosten van de hart en vaatziekte komt dan neer op € 4.110.240 per 10 jaar.

Bij het hierboven genoemde moet men rekening houden met een verdere reductie in kosten zodra de productie van het Metabolisme Programma stijgt in aantal. Dit zorgt voor het goedkoper voorhanden hebben van het Metabolisme Programma dat kan leiden tot een grotere besparing in de kosten van hart en vaatziekten. Tevens is er nog een groep van 500.000 individuen in Nederland waarvan niet bekend is wat zij doen aan hun verhoogde cholesterol. Deze zouden ook in aanmerking kunnen komen voor het Metabolisme Programma.

10.11 Kosten-baten analyse

De interventie is kosteneffectief (of doelmatig) als de kosten die ermee gepaard gaan in verhouding staan tot de baten. De afname van kosten in een bepaalde markt door een interventie wordt berekend met enkele kosten-baten analyse. Deze kosten-baten analyse is te vinden in tabel 8. Doordat er bij voorgaande berekening geen gebruik is gemaakt van een disconteringsvoet is de uiteindelijke besparing bij de kosten baten analyse hieronder afwijkend van de in de vorige paragraaf genoemde uitkomst.

Er wordt uitgegaan van een disconteringsvoet van 5,5%. Een disconteringsvoet is een waarde van een investering die nodig is in de toekomst. Deze wordt gebruikt om opbrengsten- en kostenstromen in de loop van de tijd vergelijkbaar te maken. Over geld dat pas over een jaar benodigd is voor een investering, daar kan nu nog een jaar rente over ontvangen worden. De disconteringsvoet is gesteld op 5,5%, deze kan worden geïnterpreteerd als een jaarlijkse rendementseis van de overheid. De kosten-baten ratio is groter dan 1.0 wat betekent dat baten afwegen tegen de kosten en deze interventie uitgevoerd kan worden (zie tabel 8).

Tabel 8 Kosten Baten analyse

Periode	Kosten	Disconteringsvoet	Baten
0	€ 7.899.120,00	0,000	€ 8.302.224,00
1	€ 7.487.317,54	1,055	€ 7.869.406,64
2	€ 7.096.983,45	1,113	€ 7.459.153,21
3	€ 6.726.998,53	1,174	€ 7.070.287,40
4	€ 6.376.301,92	1,239	€ 6.701.694,22
5	€ 6.043.888,08	1,307	€ 6.352.316,80
6	€ 5.728.803,86	1,379	€ 6.021.153,36
7	€ 5.430.145,84	1,455	€ 5.707.254,37
8	€ 5.147.057,67	1,535	€ 5.409.719,78
9	€ 4.878.727,65	1,619	€ 5.127.696,48
NCW (0 Tm			
9)	€ 62.815.344,54		€ 66.020.906,25
KBR	Baten	€ 66.020.906,25	
	Lasten	€ 62.815.344,54	
Kosten Baten Ratio:		1,0510	

10.12 Kwaliteitsverhoging

Naast de kostenreductie kan het Metabolisme Programma gezien worden als een kwaliteitsinjectie. Door het Metabolisme Programma aan te bieden aan patiënten die geen statines verdragen kan de kwaliteit van de zorg verbeteren omdat er een goedwerkend alternatief geboden wordt dat het cholesterol verlaagt en dat geen bijwerkingen geeft (Becker et al., 2009). Er kunnen per 10 jaar 120 events van hart- en vaatziekte worden voorkomen. Tevens is er een grote groep patiënten die vanwege de toegenomen mondigheid niet wil beginnen aan statines doordat ze zelf onderzoek hebben gedaan via ‘dokter google’ en bang zijn geworden voor bijwerkingen. Om ook deze groep tevreden te houden zou het Metabolisme Programma een goed alternatief kunnen zijn voor statines als de patiënt daar voorkeur aan geeft. Deze mogelijkheid tot keuze van behandeling kan leiden tot verbetering van de kwaliteit van de zorg in

Nederland. Om zeker te zijn of deze keuzemogelijkheid echt de bemerkte kwaliteit van de zorg verhoogt is onderzoek nodig naar de kwaliteit van leven bij gebruik van het Metabolisme Programma.

11. Conclusie

Uit dit verkennende observationele onderzoek blijkt dat het Metabolisme Programma het cholesterolgehalte van de cliëntèle van Prescan duidelijk verlaagt. Het totale cholesterol is verlaagd met 20%, ook het triglyceride gehalte is verlaagd met 17%, en het LDL-cholesterol is verlaagd met 28%. Er zijn geen significante HDL-cholesterol veranderingen waargenomen. De conclusie van dit onderzoek is dan ook dat het Metabolisme Programma werkzaam is om het cholesterol te verlagen voor de cliëntèle van Prescan. Het risico op het krijgen van hart en vaatziekten wordt verlaagd door het verlagen van het cholesterol. Volgens de richtlijn cardiovasculair risicomanagement zorgt *‘elke mmol/liter daling van het LDL ongeveer voor een reductie van 20% op het relatieve risico op ziekte of sterfte door hart en vaatziekten’* (NHG, 2011).

Het driedelige Metabolisme Programma verlaagt het bloedvetprofiel op een natuurlijke manier met behulp van het rode rijst gist extract en reduceert de incidentie op hart en vaatziekten door de omega-3 vetzuren. Met het Metabolisme Programma wordt een risicoreductie behaald van twee individuen per 100 individuen per 10 jaar die door het gebruik van het Metabolisme Programma geen hart en vaatziekten krijgen berekend met het algoritme van de JBS3 risk-calculator. Om het verhoogde risico, ten gevolge van een verhoogd cholesterolgehalte op hart en vaatziekten te bepalen, is gebruik gemaakt van een ontwikkelde gouden standaard in het stijgen van het cholesterol. Hiermee kan men eenvoudig het verhoogde risico op hart- en vaatziekten door het verhoogde cholesterolgehalte bepalen ten opzichte van de gouden standaard.

Op dit moment worden er in Nederland bij een verhoogd cholesterol vaak cholesterolsyntheseremmers voorgeschreven, zogenaamde statines. Een groot Amerikaans onderzoek uit 2013 liet zien dat ongeveer 5% meermalen start met statines maar daarna weer stopt. Door extrapolatie van dit onderzoek naar de Nederlandse maatschappij komt dit getal in Nederland uit op ongeveer 60.000 individuen per 10 jaar die geen statines gebruiken maar dit wel behoren te doen.

De kosten van hart en vaatziekten liggen in Nederland rond de € 8,2 - miljard euro per jaar. Dit komt neer op een bedrag van ongeveer € 7.000, - euro per hart- en vaatziekte patiënt per jaar. Door de besparing van het tweetal personen per 100 individuen en de kosten van het Metabolisme Programma daarvan af te halen, is berekend dat er een zorgkostenbesparing kan optreden van ongeveer € 4 miljoen per 10 jaar aan kosten voor hart en vaatziekten. Tevens kan het Metabolisme Programma een alternatief zijn voor patiënten die geen statines willen gebruiken zonder opgaaf van reden. Het Metabolisme Programma is een alternatief voor cliënten van Prescan die geen statines willen gebruiken.

In Nederland worden statines pas voorgeschreven bij een tien jaar risico op het krijgen van hart- en vaatziekten van 20% of hoger. Het Metabolisme Programma zou als preventief middel gebruikt kunnen worden om eerder in te grijpen bij lichte verhogingen en kleine toenames van het risico op hart- en vaatziekten. Andere landen zoals Amerika pleiten bijvoorbeeld voor het preventief gebruik van statines op grote schaal, de bijwerkingen zijn echter reden om hier terughoudend mee te zijn. Het Metabolisme programma zou eventueel wel preventief kunnen worden ingezet om een sterk verhoogd (>6,5 mmol/liter) cholesterolgehalte te voorkomen.

12. Aanbevelingen

Naar aanleiding van dit onderzoek kunnen er een aantal aanbevelingen worden gedaan. Deze aanbevelingen zijn in te delen in twee delen. Het eerste deel bestaat uit aanbevelingen voor het bedrijf Perfect Health en het tweede deel bestaat uit aanbevelingen in algemene zin.

12.1 Aanbevelingen voor Perfect Health

Op dit moment is een van de drie onderdelen van het Metabolisme Programma een Premium Multi Support, een multivitamine. De werking van deze multivitamine op het cholesterol wordt onvoldoende bewezen geacht in de literatuur. Een van mijn aanbevelingen is om dit support te verwijderen uit het Metabolisme Programma mocht de speerpunt gericht blijven op het verlagen van het cholesterol. Dit om de kosten van het Metabolisme Programma verder te reduceren en zo een grotere besparing van zorgkosten te realiseren.

Naast het gebruik van het huidige Metabolisme Programma zou ik Perfect Health willen adviseren om Q10 ofwel Ubiquinol toe te voegen aan het Metabolisme Programma. In hoofdstuk 5 wordt de werking van bijwerkingen van statines uitgelegd. Ondanks dat er bij verschillende onderzoeken geen bijwerkingen worden gevonden van het rode rijst gist extract, zou het in theorie het Q10 gehalte in het lichaam kunnen verlagen. Om dit te compenseren zou Q10 extra gesupplementeerd kunnen worden, ter oplossing of voorkoming van bijwerkingen.

De laatste aanbeveling voor Perfect Health is om het citrininen gehalte in het rode rijst gist extract van 0,05 units per miljoen te verlagen naar 0,0 units. In hoofdstuk 8 worden de verschillende ingrediënten van het rode rijst gist extract besproken. De producent van Perfect Health gaf echter aan dat de Metabolisme Programma wel citrininen bevat, wat in bijlage IV volledig wordt uitgelegd. In het fermentatieproces is het bij verbranding van de schimmel zonder voldoende zuurstof mogelijk dat er citrininen vrijkomen bij de productie van het rode rijst gist extract. Citrininen zijn nefrotoxisch, giftig voor de nieren. Citrininen kunnen zorgen voor tubulaire dilatatie waardoor de nieren niet goed hun werk meer kunnen doen. Dit is waar te nemen door proteïnen in de urine. De Europese commissie heeft het maximagehalte aan citrininen

verontreiniging in een rode rijst gist extract gesteld op 0.2 microgram per kilo lichaamsgewicht. Omgerekend bevat het huidige rode rijst gist extract 0.05 microgram citrininen per kilo lichaamsgewicht. Ondanks dat dit onder de Europese norm valt wordt aanbevolen dit niveau naar nul te verlagen zodat er geen enkele toxische citrininen risico's aanwezig zijn.

12.2 Aanbevelingen in algemene zin

Onderzoek naar het hoofdbestanddeel van het cholesterol programma, het rode rijst gist extract, is in ruime mate gedaan. Echter veel van deze onderzoeken waren kortdurend en uitgevoerd in kleine onderzoeksgroepen.

De in dit onderzoek verkregen uitkomsten zouden moeten worden getoetst in een groot dubbelblind placebo gecontroleerd onderzoek. In dat onderzoek kunnen tevens andere elementen worden onderzocht zoals de kwaliteit van leven, therapietrouw en mogelijke bijwerkingen. In het kader van de bijwerkingen is verschillend onderzoek gedaan. Een onderzoek naar het gebruik van het rode rijst gist extract bij mensen die statines niet verdragen is wel uitgevoerd en hieruit bleek dat deze groep mensen het rode rijst gist extract wel kon verdragen (Becker et al., 2009). Rode rijst gist extract lijkt een goed alternatief als patiënten geen statines willen gebruiken of kunnen verdragen.

Ook wordt aanbevolen een onderzoek te doen naar de reductie van de incidentie van hart- en vaatziekten door gebruik van het rode rijst gist extract als onderdeel van het Metabolisme Programma, maar ook apart. Dat deze stoffen het cholesterol verlagen mag bewezen worden geacht echter de directe link naar het verlagen van de incidentie van de hart en vaatziekten is hiermee niet bewezen. Er wordt aanbevolen dit via een grote follow-up studie te onderzoeken.

In Nederland zijn veel verschillende chronische ziektes bekend, veel van deze ziektes kunnen benaderd worden vanuit leefstijlveranderingen. Om de medicalisering tegen te gaan en omdat voldoende bewezen is geacht dat leefstijlveranderingen bij veel chronische ziekten een positief effect kunnen hebben. Is de laatste aanbeveling om een polikliniek op te zetten die zich volledig op de leefstijl richt. Artsen zijn eenvoudigweg te duur om de tijd te nemen om iedereen een volledig leefstijladvies te geven. Bij veel chronische aandoeningen, waaronder hart- en vaatziekten, gaat het niet om één factor maar om een combinatie van factoren die het risico verhogen. De aanbeveling is dan ook om een soort leefstijlpoli in het leven te roepen in ieder ziekenhuis waar artsondersteunend personeel ervoor kan zorgen dat patiënten hun leefstijl gaan verbeteren.

13. Discussie

In dit verkennende observationele onderzoek is geen gebruik gemaakt van een controlegroep. Door (financiële) beperkingen kon er, naast de huidige onderzoeksgroep, geen controlegroep worden samengesteld. Hierdoor is er geen zicht op de uitkomstmaten in vergelijking van de cliënten die niet deelnamen aan het Metabolisme Programma (inclusief advies). Naast deze controlegroep zou het onderzoek zijn verbeterd als een derde onderzoeksgroep was betrokken bestaande uit personen die statines zouden gebruiken. Dit had ook met de losse elementen gekund. Zodoende hadden we het effect van de verschillende elementen van het Metabolisme Programma apart kunnen onderzoeken.

Beperkingen van het onderzoek

In het onderzoek is sprake van selectiebias. De onderzoeksgroep is geen doorsnede van de Nederlandse bevolking; deze groep is relatief hoog opgeleid, heeft een hoger inkomen en bestaat voor een te groot deel uit mannen. Verder is de onderzoeksgroep te klein en de tijdsduur van het onderzoek te kort (± 1 jaar) om alle resultaten wetenschappelijk te onderbouwen. Ondanks dat deze groep niet representatief is voor Nederland is hij dit wel voor de Prescan clientèle. Kortom op grond van dit kleinschalige onderzoek kan voorzichtig worden geconcludeerd dat bewezen is dat het Metabolisme Programma het cholesterolgehalte van de prescan cliënten (positief) beïnvloedt. Een ander punt van aandacht is dat deze betrokken onderzoeksgroep (preventief) bij Prescan komt om zijn of haar gezondheid te laten controleren. Dit betekent dat deze mensen over het algemeen bewust zijn, of in ieder geval bewust willen worden, van de status van hun gezondheid. Dit zou kunnen leiden tot goede aanpassingen van de leefstijl wat de sterk verbeterde resultaten zou kunnen verklaren. Doordat deze onderzoeksgroep een hoge sociaal economische status en relatief een hoog inkomen heeft, kan deze groep zich ook alternatieven veroorloven. Als er geadviseerd wordt dure voeding te eten omdat dit gezonder zou zijn, zou deze groep dit advies ook kunnen opvolgen. Terwijl een ander deel van de Nederlandse bevolking dit financieel niet zou kunnen opbrengen. De kosten voor de tabletten binnen het Metabolisme Programma nog daargelaten. Mocht men een ‘nog lager’ LDL willen bereiken dan door de cardiovasculaire risicomanagement richtlijn wordt gezien als gezond, dan is het Metabolisme een goed alternatief. Dit zal echter niet voor iedereen mogelijk zijn omdat dit Programma dan voor eigen kosten is.

Verder is er mogelijk bias met betrekking tot de verlaging van het cholesterolgehalte. Als een cliënt meedoet aan het Metabolisme Programma, wordt hierbij de bloedsuikerslag besproken en hoort de cliënt vaak voor het eerst dat er sprake is van een te hoog cholesterolgehalte. Cliënten kunnen in korte tijd bewust zijn geworden en mogelijk ook bewuster zijn gaan leven wat een interventiebias veroorzaakt. Het cholesterolgehalte wordt dan ook mogelijk verlaagd door leefstijlaanpassingen en niet alleen door de tabletten van het Metabolisme Programma. Aangezien een onderdeel van het Metabolisme Programma

het bewust maken van mensen is over hun leefstijl is dit geen ‘echte’ bias, dit advies valt immers binnen het Metabolisme Programma. Cliënten laten een verhoogd cholesterolgehalte zien en dit wordt verlaagd door een combinatie van verschillende tabletten met een leefstijladvies. Dit samen heet het Metabolisme Programma. Verder is bewezen geacht dat alleen een dieet volgen het cholesterol niet afdoende verlaagt (Marieb, 2010). Dit omdat de lever een basale hoeveelheid cholesterol assimileert en afgeeft. Hierdoor zorgt alleen een dieet niet voor een sterke cholesterolreductie.

Het Metabolisme Programma bekijkt drie tabletten tezamen en vaak worden juist losse elementen onderzocht. Echter de wens bestond om naar deze combinatie onderzoek te doen. Zoals hierboven genoemd, bevat het Metabolisme Programma naast de tabletten ook een leefstijlconsult waarmee cliënten bewust worden gemaakt van hun leefstijl en mogelijke verbeteringen hiervan.

Er is geen sprake van responsbias wat betreft het geslacht. Van de aangeschreven groep (N=79) heeft 47% van de vrouwen deelgenomen en 51% van de mannen dat niet significant verschilt.

Sterke punten van het onderzoek

Een sterk punt van dit onderzoek is, dat het vernieuwend is binnen het kader van de Nederlandse gezondheidszorg. In Nederland krijgen artsen kippenvel als ze het woord ‘alternatief’ horen. Terwijl dit in dit kader alleen betekent dat het geen regulier medicijn is dat onderzocht is. Verder is het vernieuwend dat in dit onderzoek nagegaan is wat het effect is van een ‘totaal aanbod’ in plaats van naar één stof uit het programma.

Bijzonder is dat het onderzoek volledig is vergoed door Perfect Health en Prescan. Het is mogelijk gebleken om voorkeuren, mogelijkheden en waarde van het onderzoek uit te kunnen leggen aan de verantwoordelijken binnen deze bedrijven zodat deze akkoord zijn gegaan met dit onderzoek en de daarbij komende kosten.

Doordat het proces goed is verlopen en er constant goede communicatie is geweest tussen alle partijen, is dit onderzoek goed verlopen. Ook was er sprake van een goede communicatie naar de cliënten die voor onderzoek kwamen. Alle cliënten waren op tijd, wisten dat ze nuchter moesten zijn en waren dit ook. Er is geen enkele klacht over het onderzoek geweest.

Een van de belangrijkste gegevens uit dit onderzoek is dat het Metabolisme Programma cholesterolverlagend werkt. Het LDL-cholesterolgehalte, het triglyceridegehalte en het totaal cholesterolgehalte worden verlaagd door gebruik van dit programma bij de cliënten van Prescan. Dit bewijst ook de waarde van de producten van Perfect Health voor Prescan. Natuurlijk naast het geven van advies aangaande bloedsuikerslagen, wat de hoofdtaak is van Perfect Health.

Vanuit de medische wereld is er op dit onderzoek ook gereageerd. Allereerst is er een arts van Prescan (Cardioloog Sprangers) die interesse heeft in het onderzoek naar dit product. Hij gaf aan dat hij een deel van zijn patiënten ondanks hun verhoogde cholesterol niet meer kan laten starten met statines omdat zij

dit niet willen. Daarnaast is er een neuroloog vanuit de Radboud Universiteit die via een cliënt (die eerder een TIA had en een verhoogd cholesterol heeft) contact heeft gezocht en dit product wil gaan aanbevelen aan zijn patiënten die geen statines willen of kunnen gebruiken. Hiervoor was zijn voorwaarde dat hij dit onderzoek mocht inzien en zijn cliënt die nu het Metabolisme Programma gebruikt een duidelijke verlaging van het cholesterolgehalte zal hebben. Ten derde is er een arts van het Erasmus ziekenhuis van Rotterdam die ook geïnteresseerd is in de verbeterde waarden van een van zijn patiënten na gebruik van het Metabolisme Programma nadat statines niet werkten en niet verdragen werden door deze patiënt. Deze signalen benadrukken de waarde van dit onderzoek.

Zoals berekend in het onderzoek wordt er op ongeveer € 400.000, - per jaar bespaard op de kosten van hart- en vaatziekten door deze aanpak. Vergeleken met de totale kosten van hart en vaatziekten is dit maar een kleine besparing. Echter, de zorg om mensen betreft hoofdzakelijk het welzijn van deze mensen. Ondanks dat het kostenaspect maar een kleine verbetering laat zien, wordt er wel een duidelijke verbetering van de kwaliteit van de zorg verwacht. Dit programma kan voor een groep patiënten een goed alternatief zijn voor de huidige behandelmethode. Deze groep verdraagt geen statines of wil deze om uiteenlopende redenen niet gebruiken. Om toch het cholesterol en daarmee het risico op de hart en vaatziekten te verlagen kan dit programma een geschikte oplossing zijn.

Deze verkennende studie geeft een goede voorzet voor verder onderzoek. Inmiddels kan de medische wereld niet meer ontkennen dat het rode rijst gist extract cholesterolverlagend werkt. Zeker niet na de goedgekeurde gezondheidsclaim door de EFSA in 2011. Verder onderzoek met een grotere groep die gevolgd wordt over een langere tijdsperiode bij patiënten die geen statines willen gebruiken of kunnen verdragen lijkt nodig om deze ‘alternatieve ‘ cholesterolverlager echt voet aan de grond te laten krijgen in de medische wereld.

De conclusie van dit onderzoek is dat het effect van het hier onderzochte Metabolisme Programma veelbelovend is.

14. Bibliografie

- Becker D. (2008). Simvastatin vs therapeutic lifestyle changes and supplements: randomized primary prevention trial. *Elsevier*, 748-764.
- Becker et al, D. (2009). Red Yeast Rice for Dyslipidemia in Statin-Intolerant Patients. *Annals of Internal Medicine*, 830-839.
- Belgian institute of phytotherapy. (2013, Maart). Rode ginst Rijnst. *BIP*.
- CBS. (2012). *Welvaart in Nederland*. Den Haag: CBS.
- CBS. (2013). Retrieved Mei 12, 2014, from CBS.nl: <http://www.cbs.nl/nl-NL/menu/themas/bevolking/cijfers/extra/piramide-fx.htm>
- Daviglus S.J. et al (1997). Fish consumption and 30-year risk of fatal myocardial infarction. *N Englisch Journal of Medicine*, 336: 1046-1053.
- Deanfield N.S. et al,. (2014, maart). *JBS3*. Retrieved mei 15, 2014, from JBS3risk: <http://www.jbs3risk.com/index.htm>
- Ference Y.W. et al, (2012). Effect of long-term exposure to lower low-density lipoprotein cholesterol beginning early in life on the risk of coronary heart disease: a Mendelian randomization analysis. *Journal of the American College of Cardiology*, 2630-2639.
- Russell Warnick, R. H. (1990). Estimating Low-Density Lipoprotein Cholesterol by the Friedewald Equation Is Adequate for. *Clinical Chemistry*, 15-19.
- GIP Zorginstituut, (2014, maart 13). *GIP/Databank*. Retrieved april 29, 2014, from [gipdatabank.nl](http://www.gipdatabank.nl/databank.asp): <http://www.gipdatabank.nl/databank.asp>
- GISSI-prevenzione, I. (1999). Dietary supplementation with n-3 polyunsaturated fatty acids and vitamin E after myocardial infarction: Results of the GISSI-prevenzione Trial. *Lancet*, 447-455.
- Hamelin BA, T. J. (1998). Hydrophilicity/lipophilicity: relevance for the pharmacology and clinical effects of HMG-CoA reductase inhibitors. *Elsevier*, 26-37.
- Hansen et al., K. E. (2005). Outcomes in 45 Patients With Statin-Associated Myopathy. *American Medical Association*.
- Harrison, S., Stephen F. Derose, M. M., T. Craig Cheetham, P. M., Vicki Chiu, M., Southida S. Vansomphone, P., Kelley Green, R. P., . . . and Kristi Reynolds, P. M. (2013, April 13). *AJMC.com*. Retrieved mei 15, 2014, from AJMC: <http://www.ajmc.com/publications/issue/2013/2013-1-vol19-n4/primary-nonadherence-to-statin-therapy-patients-perceptions/3>
- Hartstichting. (2012). *Feiten en Cijfers*. De Hartstichting.

- Heber et al, Y. (1999). Cholesterol-lowering effects of a proprietary Chinese red-yeast-rice dietary supplement. *The American journal of clinical nutrition*.
- Hu et al., B. (2002). Fish and omega-3 fatty acid intake and risk of coronary heart disease in women. *JAMA*, 287: 1815-1821.
- Jaspard. (2012). *biochimej*. Retrieved 5 22, 2014, from biochimej.univ-angers.fr/: <http://biochimej.univ-angers.fr/Page2/COURS/3CoursdeBiochSTRUCT/6HMGcoAreductase/1HMGcoAreductase.htm>
- Joy et al,H. (2009). Narrative Review: Statin-Related Myopathy. *Annals of Internal Medicine*.
- Kris-Etherton et al., H. (2002). Fish Consumption, Fish Oil, Omega-3 Fatty Acids, and Cardiovascular Disease. *Circulation (American Heart Association)*, 2747-2757.
- Liu et al, L. (2006). Chinese red yeast rice (*Monascus purpureus*) for primary hyperlipidemia: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Biomed Central*.
- Ma et al, Y. (2000). Constituents of Red Yeast Rice, a Traditional Chinese Food and Medicine. *Journal of Agric Food Chemicals*, 5220-5225.
- Marieb. (2010). Human Anatomy & Physiology. In K. H. Marieb et al.. Hengelo: Pearson International Edition.
- Marieb et al. (2010). Human anatomy and physiology. In H. Marieb, *Human anatomy and physiology eight edition* (pp. 918-935). San Fransisco: Pearson International.
- Marieb et al., H. (2010). In M. H. Physiology. Hengelo: Pearson International Edition.
- Marieb et al., H. (2010). Human anatomy and physiology. In H. Marieb, *Human anatomy and physiology eight edition* (pp. 918-935). San Fransisco: Pearson International.
- McRae, M. P. (2008). Vitamin C supplementation lowers serum low-density lipoprotein cholesterol and triglycerides: a meta-analysis of 13 randomized controlled trials. *Journal of Chiropractic Medicine*.
- Mokkink et al, D. V. (2009). Surfende patienten. *Huisarts en wetenschap*, 138-141.
- Naci H, B. J. (2013). Comparative benefits of statins in the primary and secondary prevention of major coronary events and all-cause mortality: a network meta-analysis of placebo-controlled and active-comparator trials. *European Journal of Preventive Cardiology*.
- Nationaalkompas. (2013, november 18). *Welke ziekten hebben de hoogste prevalentie*. Retrieved juni 11, 2014, from Ziekte en aandoeningen: <http://www.nationaalkompas.nl/gezondheid-en-ziekte/ziekten-en-aandoeningen/welke-ziekten-hebben-de-hoogste-prevalentie/>

- Nationaal Kompas. (2014, Juli 8). *Roken omvang van het probleem*. Retrieved from nationaalkompas: <http://www.nationaalkompas.nl/gezondheidsdeterminanten/leefstijl/roken/hoeveel-mensen-roken/>
- NHG. (2011). *Cardiovasculair risicomanagement*. Landelijke werkgroep cardiovasculair risicomanagement.
- Nieuwenhuis. (2012). *Klant-DNA: De client in beeld*. Hengelo.
- Oosterwijk. (2010). *Primaire Processen in de Zorg*. Enschede, Overijssel, Nederland.
- PharmGKB. (2012). *PharmGKB.org/view/pathways*. Retrieved 5 23, 2014, from PharmaGBK.org via Stanford University: <https://www.pharmgkb.org/views/pathway/PA2031.pdf>
- RIVM. (2009-2010). *Nederland de Maat Genomen*. VWS.
- RIVM. (2013, november 18). *kosten van ziekten*. Retrieved juni 11, 2014, from kostenvanziekten: http://www.kostenvanziekten.nl/systeem/kosten-van-ziekten-tool/Default.aspx?ref=kvz_v2l1b1p4r3c0i0t1j0o3y6a-1g0d254s54z0f0w2
- Schuit, F. (2000). Medische biochemie. In F. Schuit, *Medische biochemie, moleculaire benadering van de geneeskunde* (pp. 534-552). Houten: Bohn Stafleu van Loghum.
- Simons et al., L.. (1996). Apparent discontinuation ratio in patients prescribed lipid-lowering drugs. *Medical Journal of Australia*, 208-211.
- Statline, C. (2013). *Trends in beeld*. Retrieved mei 12, 2014, from Ministerie van onderwijs, cultuur en wetenschap: http://www.trendsinebeeld.minocw.nl/grafieken/3_1_2_31.php
- Stevenson et al., D. C. (1993). Influence of age and menopause on serum lipids and lipoproteins in healthy women. *Elsevier*, 83-89.
- Stolker. (1994). De relatie tussen artsen en juristen. *Medisch contact*, 1361-1364.
- Stone et al., M. M. (2013). Guideline on the Treatment of Blood Cholesterol to Reduce. *Journal of the American College of Cardiology*, 1-85.
- Verhelst, G. (2012, Maart). Natuurlijke en veilige cholesterolverlager. *Vakblad voor nutritionele geneeskunde en ziektepreventie*.
- Zhang, M., Jorge Plutzky, M., Stephen Skentzos, B. B., Fritha Morrison, M., Perry Mar, P., Maria Shubina, S., & Alexander Turchin, M. M. (2013). Discontinuation of Statins in Routine Care Settings: A Cohort Study. *Annals of internal Medicine*, 526-534.

Tabel 1

Lin. C.C. et al (2005). Efficacy and safety of *Monascus purpureus* Went rice in subjects with hyperlipidemia. *European Journal of Endocrinology*. 679-686.

Lu. Z. et al (2008). Effect of Xuezhikang, an Extract From Red Yeast Chinese Rice, on Coronary Events in a Chinese Population With Previous Myocardial Infarction. *American Journal of Cardiology*, 1689-1693.

Gheith. O. (2008). Efficacy and safety of *Monascus purpureus* Went rice in subjects with secondary hyperlipidemia. *Clinical and experimental nephrology*. 189-194.

Heber. Y.I. et al, (1999). Cholesterol-lowering effects of a proprietary Chinese red-yeast-rice dietary supplement. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 231-236.

Mitchell. D. (2012). A multicenter study of nutraceutical drinks for cholesterol (evaluating effectiveness and tolerability). *Journal of Clinical lipidology*. 150-158.

Tabel 2

Venero. C.V. et al (2010) Lipid-Lowering Efficacy of Red Yeast Rice in a Population Intolerant to Statins. *American Journal of cardiology*. 664-666.

Becker D.J. et al (2008). Simvastatin vs therapeutic lifestyle changes and supplements: randomized primary prevention trial. *Elsevier*. 748-764.

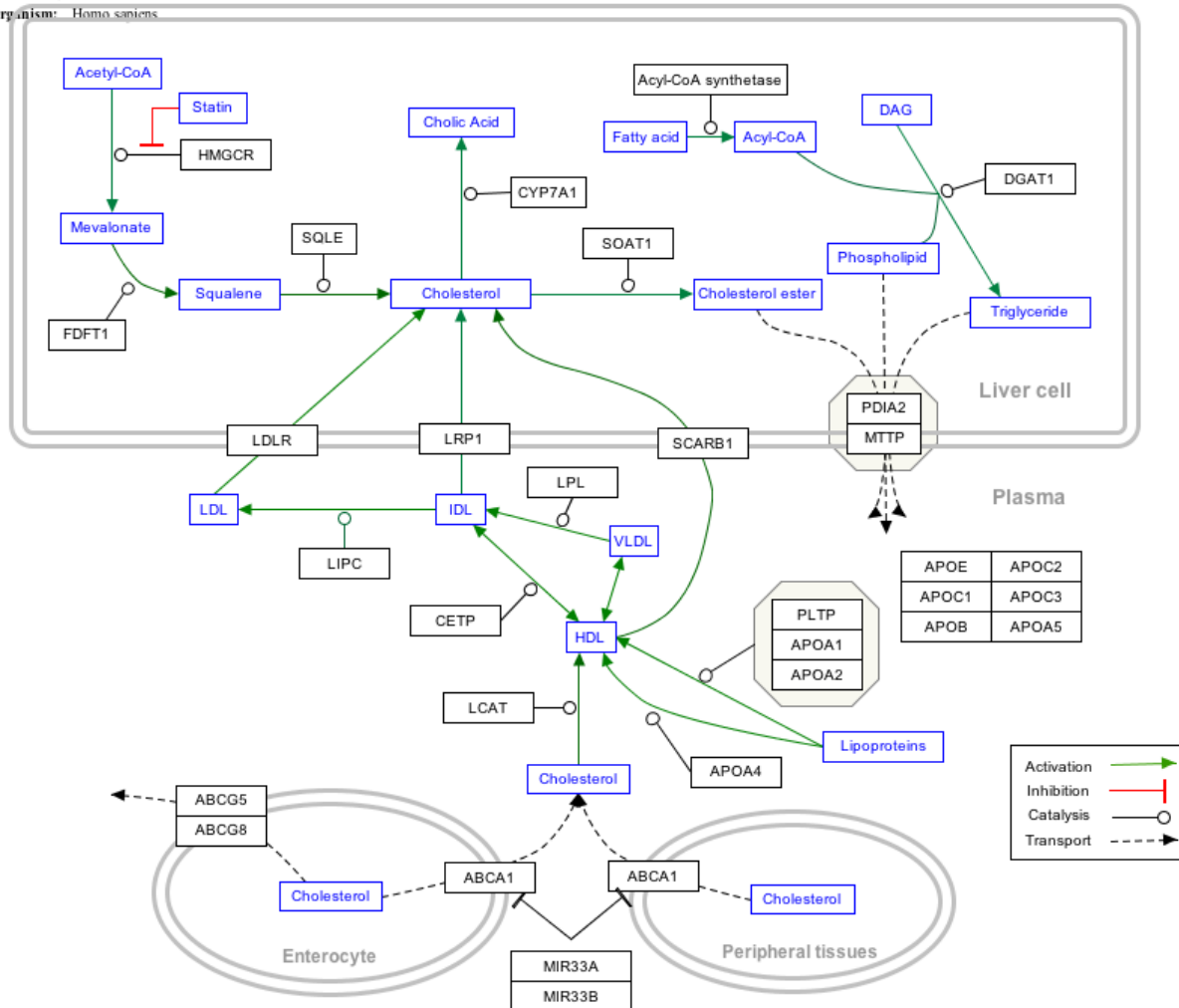
15. Appendix

Bijlage I Volledige cholesterol kringloop

Title: Statin Pathway

Availability: CC BY 2.0 ¹

Organism: Homo sapiens



(PharmGKB, 2012)

Bijlage II

Eerste email

Geachte heer/mevrouw,

In samenwerking met de Universiteit Twente wordt er door Prescan en Perfect Health een onderzoek gedaan naar de werking van het Metabolisme Programma op het cholesterol. U komt als gewaardeerde cliënt, die reeds gebruik maakt van het Metabolisme Programma in aanmerking om aan dit medisch wetenschappelijk onderzoek deel te nemen in de vorm van een kosteloos bloedonderzoek. Uw cholesterolwaarde wordt volledig anoniem meegenomen in het onderzoek om de effectiviteit van het Metabolisme Programma te bepalen.

Eerder heeft u via Prescan een bloedonderzoek laten uitvoeren, waarbij verschillende afwijkende waarden zijn gevonden. Ter controle van daling van deze bloedwaarden en om de werking van het Metabolisme Programma nader te onderzoeken bieden Prescan en Perfect Health u een kosteloos bloedonderzoek aan.

Van de uitslag van dit bloedonderzoek krijgt u een rapport thuis gezonden. Hierin is uw risicoprofiel met betrekking tot hart en vaatziekten berekend. Daarnaast worden in dit rapport de verschillende uitslagen bekeken en zal er, wederom kosteloos, een advies betreffende uw bloeduitslagen worden gegeven. Door middel van dit speciale bloedonderzoek krijgt u een volledig overzicht van de huidige metabool relevante bloedwaarden. Tevens krijgt u een duidelijk beeld van de reductie van de schadelijke bloedvetten door het gebruik van het Metabolisme Programma.

Er kunnen maximaal 50 personen deelnemen aan dit onderzoek.

De bloedafname, kunt u laten plaatsvinden bij één van de klinieken in Nederland

- Baarn (maandag tot en met zaterdag)
- Schiedam (maandag of vrijdag)

Of in Gronau (Duitsland, direct over de grens bij Enschede) op dinsdag of woensdag.

Wij hopen uw belangstelling voor dit onderzoek gewekt te hebben.

Mocht u dit waardevolle bloedonderzoek willen laten uitvoeren, dan verzoeken wij u om voor 1 juni contact op te nemen met Perfect Health. Middels een replay op deze email of u kunt bellen met onderstaand telefoonnummer.

Mocht u bij uw eigen arts al een bloedonderzoek hebben ondergaan dan willen wij u vragen dit kenbaar te maken zodat wij hierover contact met u kunnen opnemen.

In afwachting van uw reactie, verblijf ik,
Met vriendelijke groet,

Douwe J. Willink
Lifestyle Consulente
074 255 92 55

Bijlage III

Tweede email

Geachte heer/mevrouw,

In verband met een lopend onderzoek in samenwerking met de Universiteit van Twente en het feit dat we van u helaas nog geen reactie hebben mogen ontvangen verstuur ik u deze email.

Er zijn helaas nog maar enkele plaatsen vrij voor dit kosteloze bloedonderzoek. **Wilt u ook kosteloos uw cholesterolwaarde laten bepalen en uw risicoprofiel laten analyseren?** Neem dan middels een reply contact op met Prescan om deel te nemen aan onderstaand onderzoek.

In samenwerking met de Universiteit Twente onderzoeken Prescan en Perfect Health de specifieke werking van de verschillende ingrediënten van Metabolism Support (Perfect Health) op het cholesterol, onder leiding van cardioloog Dr. Rene Sprangers. Eerder heeft u via Prescan een bloedonderzoek laten uitvoeren, waarbij verschillende afwijkende waarden zijn gevonden. Hierdoor komt u in aanmerking om deel te nemen aan dit medisch wetenschappelijk onderzoek. Het is hierbij van belang dat we periodiek uw vetwaarden (cholesterol, LDL en HDL) in het bloed meten. Uw cholesterolwaarde wordt volledig anoniem in het onderzoek verwerkt. Uiteraard worden de waarden wel met u besproken.

De uitslag van dit bloedonderzoek worden, samen met uw persoonlijke risicofactoren, in een speciaal computerprogramma ingevoerd. Na invoering berekent de computer uw risico op hart- en vaatziekten, gekoppeld aan uw leeftijd. Tevens bevat dit rapport aanbevelingen m.b.t. uw leefstijl. Dit rapport krijgt u thuis gestuurd en kan met u besproken worden. Er kunnen maximaal 50 personen deelnemen aan dit onderzoek, waarvan al vele plaatsen vergeven zijn.

De bloedafname, kunt u laten plaatsvinden bij één van onze volgende klinieken:

- Baarn (maandag tot en met zaterdag)
- Schiedam (maandag of vrijdag)
- Gronau (Duitsland, direct over de grens bij Enschede) op dinsdag of woensdag.

Wij hopen uw belangstelling voor dit onderzoek gewekt te hebben.

Mocht u mee willen werken aan dit (ook voor u) waardevolle bloedonderzoek, dan verzoeken wij u om komende week contact op te nemen met ons. Middels een reply op deze email of u te bellen met het onderstaande telefoonnummer.

Mocht u bij uw eigen arts al een bloedonderzoek hebben ondergaan dan willen wij u vragen dit kenbaar te maken zodat wij hierover contact met u kunnen opnemen. Ook deze uitslagen kunnen we meenemen in ons onderzoek.

In afwachting van uw reactie, verblijf ik,

Met vriendelijke groet,

Douwe J. Willink
Lifestyle Consulent
074 255 92 55

Bijlage IV

Rapportage cardiovasculair risicoprofiel

Geachte heer/mevrouw

Allereerst willen wij u nog eens hartelijk danken voor uw deelname aan het onderzoek van het Metabolisme Programma.

U bent bij ons geweest om uw bloedvetten opnieuw te laten bepalen.

Onderstaand uw cardiovasculaire risicoprofiel.

Het lipidenprofiel (bloedvetten):

Achternaam(geboortedatum)	06-10-2013	30-05-2014
HDL Cholesterol	1.7	1.6
LDL Cholesterol	5.7	4.5
Triglyceride	1.1	0.9
Totaal Cholesterol	7.8	6.6

* De waarde zijn weergegeven in mmol/liter

Uw cholesterol is ten opzichte van het eerdere bloedonderzoek duidelijk gedaald. Hiermee is uw risico op het krijgen van hart -en vaatziekten minder geworden. Dit is vergeleken met het risico voordat u actief startte (interventie) met het Metabolisme Programma.

Er zijn een groot aantal verbeteringen te zien. Uw risico op het krijgen van hart en vaatziekte binnen 10 jaar, is met 21.2%! Gereduceerd door uw cholesterolverlaging van 7.8 mmol/liter naar 6.6 mmol/liter.

De hartleeftijd is de berekende leeftijd van het hart ten opzichte van de werkelijke leeftijd van een individu. De hartleeftijd geeft een indicatie van de gezondheid van je hart.

Uw hartleeftijd is met drie jaar afgenomen: Een positief resultaat!

Naast de interventie voor de verlaging van de cholesterol, spelen voeding en beweging ook een grote rol bij uw risicoprofiel.

Voedingsadvies

Als er sprake is van een te hoog cholesterolgehalte dan is het vooral van belang matig te zijn met verzadigd vet. Verder heeft het cholesterol in voedingsmiddelen zoals eieren, orgaanvlees, paling en garnalen, een klein effect op het cholesterolgehalte in het bloed.

Daarom wordt bijvoorbeeld geadviseerd om niet meer dan gemiddeld drie eieren per week te eten.

De hoeveelheid verzadigd vet kan worden beperkt door:

- magere varianten van voedingsmiddelen(zoals die van melk, yoghurt, vlees, vleeswaren en 20+ of 30+ kaas) te gebruiken.
- vaste bak- en braadvetten, harde margarines en hard frituurvet te vervangen door halvarine, zachte margarine, vloeibaar bak- en braadmiddel of (olijf)olie
- minder voedingsmiddelen te eten, die rijk zijn aan verzadigd vet, zoals snacks, gebak, koek en chocolade.

Vezelrijk eten verlaagt het LDL-cholesterolgehalte in het bloed. Dit geeft een lager risico op hart- en vaatziekten. Daarom is het aan te raden veel groente, fruit, peulvruchten en volkoren graanproducten te eten. Dit zijn belangrijke bronnen van voedingsvezels.

Vooraf vezels uit volkoren graanproducten en fruit beschermen hart- en bloedvaten. Zij hebben een gunstig effect op het cholesterolgehalte en verlagen de bloeddruk licht. Verder werken voedingsvezels verzadigend, waardoor je minder gaat eten. Aangezien overgewicht een risicofactor voor hart- en vaatziekten is, verkleint minder gewicht, de kans op hart- en vaatziekten.

Bewegingsadvies

Bewegen is goed voor het hart en de bloedvaten, maar doet nog meer voor de gezondheid.

Door bewegen krijgen mensen:

- een betere verhouding tussen de cholesterolgehalten LDL en HDL. Een verhoogd LDL cholesterolgehalte kan leiden tot slagaderverkalking (vernauwing van de slagaders). Voldoende beweging zorgt voor stijging van de goede cholesterol (HDL). Dat is goed voor de bloedvaten.
- een gezond gewicht. Hoe meer iemand beweegt, des te gemakkelijker het gewicht op peil blijft.

De intensiteit van de beweging en de duur verschillen echter per bevolkingsgroep:

- vanaf 18 jaar: 30 minuten matig intensief bewegen, op tenminste 5 dagen van de week (bij voorkeur 7 dagen)
- onder de 18 jaar: 1 uur matig intensief bewegen per dag

Mensen met overgewicht adviseert men minimaal een uur matig intensief te bewegen op alle dagen van de week. Matig intensief bewegen betekent in dit kader dat er bewogen wordt zodat de hartslag omhoog gaat en de ademhaling toeneemt. Voor iedereen is beweging anders. Een goed getraind iemand kan pas veel later het gevoel krijgen, dat hij zich intensief heeft bewogen, dan een ongetraind persoon.

De Nederlandse Hartstichting geeft het volgende algemene advies ter verlaging van de risicofactoren die bijdragen aan het risico op hart en vaatziekten:

- niet roken
- minimaal 30 minuten per dag bewegen
- afvallen als u overgewicht heeft
- niet te veel eten
- zo min mogelijk verzadigd vet eten
- zo min mogelijk zout eten
- stress vermijden

Het Metabolisme Programma laat bij u zeer goede resultaten zien, die uw risico op hart- en vaatziekten duidelijk verminderen.

Mocht u geïnteresseerd zijn in de uitslagen van het gehele onderzoek, dan gelieve u dit door te geven aan Prescan of Perfect Health.

U ontvangt dan de resultaten ten tijde van publicatie.

Met vriendelijke groet,

Douwe. J. Willink, Prescan Nederland & Perfect Health

Reacties op rapportage

Verschillende cliënten hebben gereageerd op het ontvangen cardiovasculair rapporten, al deze reacties waren positief. De cliënten gaven aan dat zij het fijn vonden met het rapport inzicht te krijgen hoe het Metabolisme Programma het risico op hart- en vaatziekte beïnvloed en het cholesterol verlaagt.

Enkele cliënten reageerde met vragen over het gebruik van het programma en/of de gemeten verlaging. Al deze cliënten kregen na overleg met dokter Sprangers een reactie van mij op hun vraag. Het betrof vragen over voeding en beweging maar ook vragen over het slikken van de tabletten van het Metabolisme Programma.

De cliënten die reageerden gaven tevens aan dat ze de adviezen aangaande leefstijl in het rapport konden waarderen en niet dat er enkel kwantitatieve bloedsuitslagen en reducties in het risico op hart- en vaatziekten genoemd werden.

Een tiental cliënten gaf aan het onderzoek te willen ontvangen na ‘publicatie’ om zo gegevens van zichzelf te kunnen vergelijken met de gegevens uit het gehele onderzoek of dit te kunnen delen met hun arts of apotheker.

Bijlage IV Europese commissie over Citrininen



Brussel, XXX
SANCO/11380/2013
(POOL/E3/2013/11380/11380-EN.doc)
D030008/02
[...] (2013) XXX draft

VERORDENING (EU) Nr. .../.. VAN DE COMMISSIE

van XXX

**tot wijziging van Verordening (EG) nr. 1881/2006 wat betreft de maximumgehalten aan
de verontreiniging citrinine in voedingssupplementen op basis van met rode gist
Monascus purpureus gefermenteerde rijst**

(Voor de EER relevante tekst)

VERORDENING (EU) Nr. .../.. VAN DE COMMISSIE

van XXX

tot wijziging van Verordening (EG) nr. 1881/2006 wat betreft de maximumgehalten aan de verontreiniging citrinine in voedingssupplementen op basis van met rode gist *Monascus purpureus* gefermenteerde rijst

(Voor de EER relevante tekst)

DE EUROPESE COMMISSIE,

Gezien het Verdrag betreffende de werking van de Europese Unie,

Gezien Verordening (EEG) nr. 315/93 van de Raad van 8 februari 1993 tot vaststelling van communautaire procedures inzake verontreinigingen in levensmiddelen¹, en met name artikel 2, lid 3,

Overwegende hetgeen volgt:

- (1) Verordening (EG) nr. 1881/2006 van de Commissie van 19 december 2006 tot vaststelling van maximumgehalten aan bepaalde verontreinigingen in levensmiddelen² stelt maximumgehalten voor mycotoxinen in levensmiddelen vast.
- (2) Het Wetenschappelijk Panel voor contaminanten in de voedselketen ("het panel voor contaminanten") van de Europese Autoriteit voor voedselveiligheid (EFSA) heeft op verzoek van de Commissie op 2 maart 2012 een advies uitgebracht over de risico's voor de volksgezondheid en de gezondheid van dieren in verband met de aanwezigheid van citrinine in levensmiddelen en diervoeders³. Het panel voor contaminanten besloot het risico van citrinine te karakteriseren op basis van de beschikbare gegevens over nefrotoxiciteit en stelde een concentratie vast waarbij er geen reden is tot bezorgdheid in verband met nefrotoxiciteit. Als een onzekerheidsfactor van 100 wordt toegepast op de concentratie waarbij geen schadelijk effect werd vastgesteld (NOAEL), namelijk 20 µg/kg lichaamsgewicht per dag, komt men uit op 0,2 µg/kg lichaamsgewicht per dag als concentratie waarbij er geen reden is tot bezorgdheid in verband met nefrotoxiciteit. Het panel voor contaminanten concludeerde dat op basis van de beschikbare gegevens een zekere bezorgdheid in verband met genotoxiciteit en carcinogeniteit niet kon worden uitgesloten wat betreft citrinine in de concentratie waarbij er geen reden is tot bezorgdheid in verband met nefrotoxiciteit.
- (3) Het Wetenschappelijk Panel voor dieetproducten, voeding en allergieën ("het NDA-panel") van de EFSA heeft, overeenkomstig artikel 13, lid 5, van Verordening (EG) nr.

¹ PB L 37 van 13.2.1993, blz. 1.

² PB L 364 van 20.12.2006, blz. 5.

³ EFSA Panel on Contaminants in the Food Chain (CONTAM); Scientific Opinion on the risks for public and animal health related to the presence of citrinin in food and feed. EFSA Journal 2012; 10(3):2605. [82 blz.] doi:10.2903/j.efsa.2012.2605. Online beschikbaar op: www.efsa.europa.eu/efsajournal

1924/2006, op verzoek van de bevoegde autoriteit van Nederland na een aanvraag van Sylvan Bio Europe BV op 24 januari 2013 een advies vastgesteld over de onderbouwing van een gezondheidsclaim betreffende monacoline K in rodegistrijst van SYLVAN BIO en de instandhouding van een normale concentratie LDL-cholesterol in het bloed⁴. Het NDA-panel concludeerde dat een causaal verband is vastgesteld tussen de consumptie van monacoline K in preparaten van rodegistrijst en de instandhouding van normale concentraties LDL-cholesterol in het bloed. Het NDA-panel is van oordeel dat de volgende formulering het wetenschappelijke bewijs weergeeft: "Monacoline K uit rodegistrijst draagt bij tot de instandhouding van normale cholesterolconcentraties in het bloed", en om het geclaimde effect te verkrijgen, moet per dag 10 mg monacoline K uit preparaten van gefermenteerde rodegistrijst worden geconsumeerd. De doelgroep wordt gevormd door volwassenen uit de algemene bevolking. De gezondheidsclaim kan worden toegepast op alle preparaten van rodegistrijst op de markt.

- (4) Monacoline K wordt geproduceerd door *Monascus purpureus*, waarvan sommige stammen ook citrinine produceren. De beschikbare gegevens over de aanwezigheid van citrinine in bepaalde preparaten van rodegistrijst wijzen op hoge gehalten aan citrinine in die preparaten. De consumptie van dergelijke preparaten van rodegistrijst in de hoeveelheid die nodig is om het geclaimde effect te verkrijgen, zou resulteren in een blootstelling die aanzienlijk hoger is dan de concentratie waarbij er geen reden is tot bezorgdheid in verband met de nefrotoxiciteit van citrinine. Daarom moet een maximumgehalte aan citrinine in preparaten van rodegistrijst worden vastgesteld. Om de noodzakelijke inname van monacoline K te verkrijgen, moeten 4 à 6 capsules van 600 mg rodegistrijst worden geconsumeerd. Er is een maximumgehalte van 2 mg/kg voor citrinine in preparaten van rodegistrijst vastgesteld om ervoor te zorgen dat de mogelijke blootstelling aan citrinine uit preparaten van rodegistrijst aanzienlijk lager blijft dan het nefrotoxiciteitsgehalte van 0,2 µg/kg lichaamsgewicht voor een volwassene. Gezien de leemten in de kennis omtrent de aanwezigheid van citrinine in andere levensmiddelen en de resterende onzekerheden over de carcinogeniteit en de genotoxiciteit van citrinine is het aangewezen het maximumgehalte binnen twee jaar opnieuw te bekijken zodra meer informatie is verzameld over de toxiciteit van citrinine en de blootstelling aan citrinine uit andere levensmiddelen.
- (5) De toevoeging van stoffen aan of het gebruik van stoffen in levensmiddelen wordt geregeld bij specifieke EU- en nationale wetgeving, alsook de indeling van producten als levensmiddelen of geneesmiddelen. De vaststelling van een maximumgehalte in een dergelijke stof of een dergelijk product betekent niet dat een vergunning wordt verleend voor het in de handel brengen van de stof waarvoor een maximumgehalte wordt vastgesteld, een besluit wordt genomen over de vraag of de stof mag worden gebruikt in levensmiddelen, of een bepaald product als levensmiddel wordt ingedeeld.
- (6) De in deze verordening vervatte maatregelen zijn in overeenstemming met het advies van het Permanent Comité voor de voedselketen en de diergezondheid,

⁴

EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies (NDA); Scientific Opinion on the substantiation of a health claim related to monacolin K in SYLVAN BIO red yeast rice and maintenance of normal blood LDL-cholesterol concentrations pursuant to Article 13(5) of Regulation (EC) No 1924/2006. EFSA Journal 2013; 11(2):3084. [13 blz.]. doi:10.2903/j.efsa.2013.3084. Online beschikbaar op: www.efsa.europa.eu/efsajournal

HEEFT DE VOLGENDE VERORDENING VASTGESTELD:

Artikel 1

In afdeling 2 van de bijlage bij Verordening (EG) nr. 1881/2006 worden de punten 2.8 en 2.8.1 toegevoegd:

Levensmiddelen ⁽¹⁾		Maximumgehalte (µg/kg)
"2.8	Citrinine	
2.8.1	Voedingssupplementen op basis van met rode gist <i>Monascus purpureus</i> gefermenteerde rijst	2000(*)

(*) Het maximumgehalte moet vóór 1 januari 2016 opnieuw worden bekeken in het licht van informatie over de blootstelling aan citrinine uit andere levensmiddelen en bijgewerkte informatie over de toxiciteit van citrinine, met name wat carcinogeniteit en genotoxiciteit betreft."

Artikel 2

Inwerkingtreding en toepassing

Deze verordening treedt in werking op de twintigste dag na die van de bekendmaking ervan in het *Publicatieblad van de Europese Unie*.

Zij is van toepassing met ingang van 1 april 2014.

Deze verordening is verbindend in al haar onderdelen en is rechtstreeks toepasselijk in elke lidstaat.

Gedaan te Brussel,

Voor de Commissie
De voorzitter
José Manuel BARROSO

Bijlage V Reflectieverslag

Deze bachelorscriptie kwam voort uit een eerdere samenwerking tussen drs. M.Kremer en student D.J. Willink. Een nieuw product van Perfect Health was het Metabolisme Programma. Door telefonisch contact tussen mij en de heer Kremer kwam de mogelijkheid tot het onderzoeken van dit product ter sprake. Dit onderzoek is uitgevoerd in het kader van de studie Gezondheidswetenschappen aan de Universiteit Twente.

Een bachelor opdracht wordt gekenmerkt door een tijdspanne van ongeveer 10 weken. Het gevolg hiervan was dat er snel een planning gemaakt diende te worden en een eerste begeleider moest worden gezocht. De tijd dat dit plaatsvond was april 2014. Ik heb Professor van Montfort gevraagd als eerste bachelor begeleider. Zelf wilde ik niet in een groepje samenwerken omdat ik door een bestuursjaar en een halfjaar een andere studie te hebben gevolgd de huidige groep gezondheidswetenschap studenten niet afdoende ken. Het gevolg was een aanvraag bij de heer van Montfort of ik mijn bachelor opdracht alleen mocht uitvoeren. Tevens heb ik bij dit besluit mijn studieadviseur mevrouw Prins om advies gevraagd. Zij gaf positief advies aangaande het alleen uitvoeren van dit onderzoek. Ook het bedrijf waarvoor ik dit onderzoek deed, gaf de voorkeur aan een onderzoek dat enkel door mij werd uitgevoerd in verband met de strikte privacy van haar cliënten. Op 1 mei 2014 kreeg ik toestemming om te starten met het bachelor onderzoek naar het Metabolisme Programma voor de bachelor Gezondheidswetenschappen.

Na twee weken was mijn plan van aanpak goedgekeurd door de heer van Montfort en is het onderzoek gestart. Er werd begonnen met het anschrijven van de cliënten door middel van een email. De toon van dit email was zakelijk en wetenschappelijk (zie bijlage II). Deze e-mails werden samen met de beide leidinggevenden en de manager van de kliniek in Baarn opgezet. Omdat ik aangaf dat dit onderzoek een duidelijke meerwaarde voor zowel Prescan als Perfect Health zou kunnen hebben, is er ingestemd met een volledige vergoeding van dit onderzoek. Het onderzoek was kosteloos voor cliënten en veel potentiële deelnemers reageerden snel. Nu was het zaak deze deelnemers zo spoedig mogelijk in te plannen. In de e-mail was verteld op welke momenten in de week en tussen welke data het onderzoek plaatsvond. Bijna alle cliënten konden zich hiernaar voegen. Hierbij kreeg ik hulp van de kliniekmanager van Prescan Nederland (Hester Nijhof) die samen met mij via e-mail contact alle cliënten inplande. Om de voortgang van mijn onderzoek te blijven garanderen, ben ik in de tijd dat de verschillende onderzoeken waren ingepland gestart met het literatuuronderzoek naar dit onderwerp. Tegelijkertijd ben ik gestart met het in elkaar zetten van een excelsheet dat alle berekeningen automatisch door kon rekenen en heb ik alle (voorgaande) laboratorium uitslagen van de deelnemers opgezocht en verwerkt.

Deze manier van plannen verliep goed, de kliniek in Schiedam had in eerste instantie niet volledig begrepen wat de bedoeling was van het bloedonderzoek toen de eerste cliënt zich meldde. Echter na een

telefoongesprek en een e-mail was ook deze kliniek volledig op de hoogte en verliepen alle bloedonderzoeken zonder problemen.

De heer van Montfort is een druk bezet persoon die het beste te bereiken is per e-mail. Dit was echter geen probleem voor mij omdat ik duidelijk kon maken wat mijn vraag was en hij de voortgang van mijn bacheloronderzoek duidelijk volgde. Tevens reageerde hij vaak snel op e-mails waardoor het antwoord op mijn vraag vaak snel bekend was. Daarnaast hebben wij een aantal keer een gesprek gehad, uiteindelijk hebben we viermaal een afspraak gehad voordat ik mijn bachelorscriptie kan afronden. Ook gaf professor van Montfort tijdig aan om contact op te nemen met professor Spreeuwenberg om zo ook het medische deel van de scriptie te beoordelen. Professor Spreeuwenberg was ten tijde van het onderzoek veel in het buitenland maar heeft mij uiteindelijk kunnen ontmoeten in een restaurant in de Bilt. Hij gaf mij hier veel informatie aangaande het medisch aspect van dit onderwerp en stuurde (medisch) bij waar nodig. Voor aanvang van het gesprek had ik de professor Spreeuwenberg een tiental vragen verstuurd. Dit waren allen medische vragen aangaande de werking van cholesterolremmers, hart en vaat ziekten, andere stoffen of afwijkingen. Professor Spreeuwenberg heeft deze onderdelen met mij besproken en een aantal vragen aan mij terug gesteld over de (klinisch) chemische onderdelen. Onder andere het ontstaan van de bijwerkingen van statines en de reden waarom citrininen schadelijk zijn. Professor Spreeuwenberg gaf aan op welke punten het medische verslag nog niet correct of volledig was en heeft hij hier mij bijgestuurd. Professor Spreeuwenberg gaf hierbij duidelijk aan dat te merken is dat mijn medische achtergrond groter is dan bij een reguliere Gezondheidswetenschappen student. Ook gaf professor Spreeuwenberg mij aan dat het LDL-gehalte in Nederland te beschrijven is met een Gaus-Kromme vandaar dat ik dit onderzocht en ingevoegd heb. Er was één vraag die professor Spreeuwenberg niet kon beantwoorden, om deze vraag toch te beantwoorden heeft hij mij doorgestuurd naar zijn collega aan de Universiteit van Maastricht waar ik middels email contact mee heb gezocht. Ook heeft hij mij gewezen op de Q10 kringloop en dat ik dit verder kon uitwerken in verband met het uitleggen van de bijwerkingen. Ook naar de opdrachtgevers Prescan en Perfect Health was er altijd een goede communicatie aangaande de stand van zaken van het onderzoek. Zo is er toen de eerste 20 onderzoeksresultaten binnen waren een e-mail uitgegaan naar beide leidinggevendenden met de resultaten van het onderzoek halverwege het onderzoek.

Zoals eerder aangegeven vond het contact met mijn begeleiders vooral via e-mail plaats en soms planden we een afspraak. Veel van de onderdelen van het onderzoek heb ik zelfstandig uitgevoerd. Hulp bij het inplannen van de onderzoeken van de coördinatie van de klinieken was echter zeer welkom. Het onderzoek zelf heb ik (bijna) geheel zelfstandig uitgevoerd, de bloedtesten zijn echter uitgevoerd door de medische teams in de klinieken en geanalyseerd door laboranten. Ook de e-mails die verzonden werden naar de cliënten zijn door mij gemaakt en louter gecontroleerd op spelling door een van de medewerkers

van Prescan. Ik kreeg vaak positieve feedback over mijn manier van werken en de kwaliteit van de verschillende e-mails en mijn contact met de onderzoeksgroep.

Veel van de bronnen die ik heb gebruikt komen van het internet, de gebruikte methodes van google scholar en pubmed zijn mij gedurende mijn studie natuurlijk uitgelegd. Deze zijn veelvuldig gebruikt. De communicatie met het personeel van Prescan over het inplannen van de bloedtesten verliep goed.

De samenwerking binnen Perfect Health en Prescan ging prima. Er was één moment binnen mijn stageperiode waar een van de personeelsleden van Perfect Health een andere mening had over een bepaald onderwerp dan ik. Hierbij werden toen wat woorden gewisseld op een manier die uiteindelijk als onprettig werd ervaren van beiden kanten. Op mijn initiatief is er toen een gesprek geweest tussen ons beide en is dit voorval volledig uitgesproken. Daarna hebben zich geen andere problemen voorgedaan tussen de persoon in kwestie en mijzelf.

Als ik kijk naar de richting die ik eerst wilde inslaan en hoe ik hier vanaf ben geweken dan lijkt mijn onderzoek enigszins aangepast vergeleken met het eerste plan van aanpak. Het besluit om het onderzoek wat aan te passen werd genomen in overleg tussen beide leidinggevendenden een collega student en mijzelf. Het verdedigen van mijn eigen standpunten ging hierin goed, misschien wel iets te goed, waardoor ik te lang vasthield aan mijn eigen idee en minder open stond voor kritiek. Uiteindelijk ben ik wel van mening veranderd en heb ik mijn onderzoeksmethode aangepast. Het moeilijk open staan voor kritiek is iets waar ik al jaren wat minder goed in ben. Inmiddels ben ik echter onder andere door mijn bestuursjaar veel meer open komen te staan voor kritiek en reageer ik inmiddels niet meer zo fel als vroeger. Kortom, de kritiek moest niet één- maar tweemaal geuit worden maar ik paste mij uiteindelijk aan. Iets dat ik vroeger ongetwijfeld niet had gedaan. De feedback die ik kreeg vanuit het bedrijf gebruikte ik altijd en veel van mijn collega's waren geïnteresseerd in het onderzoek en bekeken het onderzoek vanuit allerlei perspectieven. Dit bood ook voor mij veel feedback waar ik veel mee kon. Mijn zwaktes liggen in het omgaan met kritiek van anderen en het soms te snel willen uitvoeren van onderdelen zonder er goed, tweemaal over nagedacht te hebben. Ook richtlijnen om wetenschappelijk te schrijven vond ik ingewikkeld, maar dit gaat inmiddels veel beter.

Als ik kijk naar mijn eigen vaardigheden die ik met dit bachelor onderzoek geleerd heb is er een aantal dat er echt bovenuit stijgt. Zo denk ik dat ik veel wetenschappelijker ben gaan denken en rustiger geworden ben als ik kritiek krijg. Ook heb ik mezelf met Excel en Word veel technieken (zelf) bijgeleerd die mij vroeger onbekend waren. Veel van mijn eerder gevolgde gezondheidswetenschappen bachelor vakken kwamen terug in dit onderzoek: Zo kwamen vooral Statistiek, Epidemiologie, Chronische aandoeningen, Kwaliteit van Veiligheid, Business Models in Changing Healthcare, Operations Management, maar ook Academische Vaardigheden terug in dit onderzoek.

Mijn kracht ligt echt in de communicatie en in het medische deel van de opleiding. Ook heb ik gedurende dit onderzoek het adviesteam van Perfect Health op veel plaatsen bijgestuurd. Zo zijn de verkopen geordend en de belijsten iedere week afgekomen. Iets dat niet bij mijn bachelor onderzoek behoorde maar iets dat ik door mijn denkniveau wel kon bijsturen. Dit bijsturen zoals een manager behoort te doen, is iets waarin ik denk ik gedurende mijn onderzoekstijd ook in gegroeid ben.

Ik heb met veel plezier en interesse gewerkt aan dit onderzoek.