

Glucosaminhaltige Nahrungsergänzungsmittel können ein Gesundheitsrisiko für Patienten darstellen, die Cumarin-Antikoagulantien als Blutgerinnungshemmer einnehmen

Stellungnahme Nr. 004/2010 des BfR vom 14. August 2009

Glucosamin ist ein Aminosucker und kommt im menschlichen Körper natürlicherweise als Bestandteil des Bindegewebes, des Knorpels und der Gelenkflüssigkeiten vor. Als Arzneimittel wird es bei Arthrosen des Kniegelenks eingesetzt. Glucosamin wird aber auch in Zufuhrmengen, die unterhalb arzneilicher Dosierungen liegen, in zahlreichen Nahrungsergänzungsmitteln, die zu den Lebensmitteln zählen, angeboten. Die Überwachung ihrer Verkehrsfähigkeit ist Aufgabe der Behörden der amtlichen Lebensmittelüberwachung der Bundesländer.

Das BfR hat in einer früheren Stellungnahme¹ bereits die gesundheitlichen Risiken bei Verwendung von Glucosamin in Nahrungsergänzungsmitteln bewertet und drei Risikogruppen identifiziert: a) Diabetiker bzw. Personen mit eingeschränkter Glucosetoleranz, b) Patienten mit einem bekannten Risiko für Herz-Kreislauf-Erkrankungen und c) Personen, die bestimmte blutgerinnungshemmende Medikamente, sogenannte Cumarin-Antikoagulantien einnehmen. In der nun vorliegenden Stellungnahme hat das BfR noch einmal das Gesundheitsrisiko für die Risikogruppen b) und c) bewertet. Anlass ist, dass diese Risikogruppen in einer aktuellen Stellungnahme der Europäischen Behörde für Lebensmittelsicherheit (EFSA) zur Verwendung von Glucosamin als Lebensmittelinhaltsstoff nicht als solche identifiziert wurden.

Bezüglich der Gruppe der Personen mit bekanntem Risiko für Herz-Kreislauf-Erkrankungen schließt sich das BfR nach Überprüfung neuer wissenschaftlicher Kenntnisse der Bewertung der EFSA an. Demnach sind auf den Verpackungen von glucosaminhaltigen Nahrungsergänzungsmitteln keine Hinweise zu gesundheitlichen Risiken für diese Verbrauchergruppe notwendig.

Personen, die Cumarin-Antikoagulantien einnehmen, stuft das BfR jedoch auch nach erneuter Prüfung als Risikogruppe ein. Das Institut hat anhand von Fallberichten das gesundheitliche Risiko bewertet und ist der Auffassung, dass bei gemeinsamer Zufuhr von Glucosamin mit Cumarin-Antikoagulantien, die den Wirkstoff Warfarin oder Acenocumarol enthalten, das Risiko einer unerwünschten Verstärkung der blutgerinnungshemmenden Wirkung von Cumarin-Antikoagulantien besteht. Zu dem Wirkstoff Phenprocoumon, der ebenfalls zur Gruppe der Cumarin-Antikoagulantien zählt, liegen dem BfR gegenwärtig keine Fallberichte vor. Das BfR erachtet bei Nahrungsergänzungsmitteln mit Tageszufuhren von 390-790 Milligramm isoliertem Glucosamin Maßnahmen zum Schutz von Personen, die Cumarin-Antikoagulantien einnehmen, für notwendig. Das Institut rät Verbrauchern mit entsprechender Medikation (Cumarin-Antikoagulantien) vom Verzehr von Nahrungsergänzungsmitteln, die die genannten Mengen an isoliertem Glucosamin als Tagesration enthalten, ab.

¹ „Verwendung von Glucosamin und dessen Verbindungen in Nahrungsergänzungsmitteln“ (BfR, 2007). In dieser Stellungnahme hat das BfR eine umfangreiche Bewertung von Glucosamin vorgenommen.

1 Gegenstand der Bewertung

Das Bundesinstitut für Risikobewertung (BfR) hatte bereits in einer Stellungnahme aus dem Jahr 2007 die Risiken von Glucosamin-haltigen Nahrungsergänzungsmitteln bewertet und u. a. auf drei Risikogruppen hingewiesen: Risiken für Diabetiker, für Patienten mit einem bekannten Risiko für Herz-Kreislauf-Erkrankungen und für Personen, die Cumarin-Antikoagulantien (Substanzen mit blutgerinnungshemmender Wirkung) einnehmen. In Bezug auf gesunde, nicht schwangere Erwachsene hatte das BfR festgestellt, dass keine Hinweise vorliegen, wonach die Zufuhr von Glucosamin (als Glucosaminsulfat bzw. -hydrochlorid) in Mengen unterhalb von 1250 mg/Tag ein substantielles Risiko darstellt (BfR, 2007).

Die Europäische Behörde für Lebensmittelsicherheit (EFSA) hat im Jahr 2009 eine wissenschaftliche Stellungnahme zur Sicherheit von Glucosaminhydrochlorid aus *Aspergillus niger* abgegeben und kommt zu dem Ergebnis, dass die Aufnahme von bis zu 750 mg Glucosamin/Tag bei Erwachsenen als sicher einzustufen ist. Diabetiker und Personen mit eingeschränkter Glucosetoleranz sollten darauf hingewiesen werden, vor der Einnahme ärztlichen Rat einzuholen (EFSA, 2009). Risiken für Personen, die Cumarin-Antikoagulantien einnehmen, und Personen mit bekanntem Risiko für Herz-Kreislauf-Erkrankungen werden nicht erwähnt.

Vor diesem Hintergrund hat das BfR die gesundheitlichen Risiken von Personen, die Cumarin-Antikoagulantien einnehmen und von Personen mit bekanntem Risiko für Herz-Kreislauf-Erkrankungen für Nahrungsergänzungsmittel mit Tageszufuhren von 390-790 mg isoliertem Glucosamin/Tag neu bewertet.

2 Ergebnis

Angesichts der möglicherweise schwerwiegenden gesundheitlichen Folgen potenzieller Interaktionen von Glucosamin mit Cumarin-Antikoagulantien sind aus Sicht des BfR bei der Verwendung von isoliertem Glucosamin in Nahrungsergänzungsmitteln in Zufuhrmengen von 390-790 mg oder höheren Mengen Glucosamin/Tag Maßnahmen zum Schutz von Personen, die Cumarin-Antikoagulantien einnehmen, erforderlich. Bei den möglichen Interaktionen handelt es sich um eine geänderte Blutgerinnungsfähigkeit, möglicherweise mit der Folge von Blutungen bis hin zu subduralem Hämatom (spezifische Form der Hirnblutung) mit resultierendem Wachkoma. Das BfR empfiehlt, die genannte Personengruppe von der Anwendung solcher Nahrungsergänzungsmittel auszuschließen. Als Maßnahme gegen dieses Risiko kommen entsprechende Hinweise auf der Verpackung in Betracht. Auch eine Bewertung der Produkte als nicht sicher im Sinne von Art 14 VO (EG) 178/2002 hielte das BfR für gerechtfertigt.

Darüber hinaus ist das Risiko für Diabetiker zu beachten (EFSA, 2009; BfR, 2007).

Nach Überprüfung des wissenschaftlichen Kenntnisstands kann aus Sicht des BfR bei Glucosamin-haltigen Nahrungsergänzungsmitteln, deren Tageszufuhrmengen unterhalb arzneilicher Dosierungen (unterhalb 1250 mg/Tag) liegen, auf entsprechende Hinweise für Personen, die ein bekanntes Risiko für Herz-Kreislauf-Erkrankungen aufweisen, verzichtet werden.

3 Begründung

3.1 Personen, die Cumarin-Antikoagulantien einnehmen

3.1.1 Gefährdungspotenzial

Es liegen mehrere Berichte über mögliche Interaktionen bei gemeinsamer Einnahme von Cumarin-Antikoagulantien mit Glucosamin oder bei Einnahme von Warfarin (ein Wirkstoff aus der Gruppe der Cumarine) zusammen mit der kombinierten Zufuhr von Glucosamin mit Chondroitinsulfat vor (Yue et al., 2006; ADRAC/ADRU, 2008; Knudsen & Sokol, 2008; Garcia et al., 2004; Rozenfeld et al., 2004). In Fallberichten wurden bei gemeinsamer Einnahme von Cumarin-Antikoagulantien mit Glucosamin bzw. Glucosamin/Chondroitinsulfat Änderungen des INR-Wertes (INR = International Normalized Ratio) beobachtet; meist eine Erhöhung des Wertes, in wenigen Fällen auch eine Erniedrigung. Erhöhte INR-Werte sind Ausdruck einer Verminderung der Blutgerinnungsfähigkeit bzw. einer Verstärkung der antikoagulierenden (gerinnungshemmenden) Wirkung von Cumarin-Antikoagulantien. Die Blutgerinnungszeit ist hierbei in einem Testverfahren verlängert. Bei Zufuhr von Warfarin mit Glucosamin (ohne gleichzeitige Chondroitinsulfatzufuhr) waren erhöhte INR-Werte in einigen Fällen mit dem Auftreten von Blutungen, in einem Fall mit einer lebensbedrohlichen Blutung, verbunden.

Das wissenschaftliche australische Gremium *Australian Adverse Drug Reactions Advisory Committee (ADRAC) and the Adverse Drug Reaction Unit (ADRU) of the TGA*² informierte über 12 Fälle, die auf eine Interaktion von Warfarin mit Glucosamin hinweisen. In den meisten Fällen war die Erhöhung der INR-Werte asymptomatisch, jedoch trat in einem Fall eine Blutung in die vordere Augenkammer auf, in einem weiteren Fall kam es zu Hämoptyse (Aushusten oder Ausspucken von blutigen Auswurf oder geringen Blutmengen aus der Lunge oder den Atemwegen) und zu Petechien (kleinste punktförmige Blutungen) (ADRAC/ADRU, 2008). Wissenschaftler des *WHO Collaborating Centre for International Drug Monitoring* beschrieben 22 Verdachtsfälle, welche 9 der o. g. australischen Fälle mit einschlossen. In zwei Fällen war die Glucosaminzufuhr mit der von Chondroitinsulfat kombiniert. Bei den Fällen, deren weiterer Verlauf bekannt war, erforderten die INR-Änderungen in 9 Fällen einen Arztbesuch und/oder eine Krankenhausaufnahme und/oder eine engere Überwachung der INR-Werte. In vier Fällen machte die unerwünschte Interaktion einen Krankenhausaufenthalt bzw. eine Verlängerung eines Krankenhausaufenthalts und/oder eine Behandlung mit Vitamin K erforderlich. Bei 17 der 21 Fälle mit erhöhten INR-Werten war das Absetzen des Glucosamins mit einer Normalisierung der INR-Werte verbunden (Yue et al., 2006).

Knudsen und Sokol (2008) beschrieben einen klinischen Fall und identifizierten 20 weitere Fälle potenzieller Interaktionen im Bestand der FDA³ MedWatch Datenbank, die spontane, meist von Konsumenten berichtete Meldungen unerwünschter Wirkungen erfasste. Die Publikation umfasst 4 Fälle, bei denen Warfarin zusammen mit Glucosamin verzehrt wurde, wobei allerdings in allen Fällen nicht gänzlich abgeklärt werden konnte, ob zusätzlich noch Chondroitinsulfat verzehrt wurde. In einem dieser Fälle erlitt eine Person ein subdurales Hämatom mit resultierendem Wachkoma. Es wird weiterhin von 16 Fällen mit gleichzeitiger Einnahme von Warfarin und der Kombination von Glucosamin und Chondroitinsulfat und einem Fall bei gleichzeitiger Einnahme von Warfarin mit Chondroitinsulfat berichtet. Bei gleichzeitiger Einnahme von Warfarin und der Kombination von Glucosamin mit Chondroitin-

² TGA = australische Therapeutic Goods Administration

³ FDA = Food and Drug Administration, US-amerikanische Behörde für Lebensmittel- und Arzneimittelsicherheit

sulfat wurden weitere Fälle verminderter Blutgerinnungsfähigkeit bzw. erhöhter Warfarinwirkung, die z.T. mit Blutungen oder Blutergüssen verbunden waren, berichtet. In 4 Fällen waren Krankenhausaufnahmen wegen verschiedener Blutungskomplikationen notwendig, z.B. wird ein Fall berichtet, bei dem eine gastrointestinale Blutung eine Transfusion und Vitamin-K-Behandlung notwendig machte, oder in einem anderen Fall trat eine intraventrikuläre Blutung (Blutung in die Hirnkammern) auf.

Nach Ansicht der Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler des WHO Collaborating Centre weist die enge zeitliche Beziehung zwischen der Glucosamineinnahme und den verstärkten Warfarinwirkungen auf einen möglichen Kausalzusammenhang hin (zudem trat bei den meisten der Patienten eine Normalisierung bzw. Besserung nach Absetzen des Glucosamins ein) (Yue et al., 2006). Die Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler gelangten zu der Schlussfolgerung, dass Glucosamin die Wirkung von Warfarin verstärken könnte. Auch Knudson und Sokol (2008) gelangten zu einem ähnlichen Schluss. Das australische Gremium *Australian Adverse Drug Reactions Advisory Committee and the Adverse Drug Reaction Unit of the TGA* (2008) und die britische *Commission on Human Medicines/Medicines and Healthcare products Regulatory Agency* (2006) bezeichnen übereinstimmend die von ihnen referierten Einzelfälle als „reports suggesting an interaction between warfarin and glucosamine“. Auch die Europäische Arzneimittelagentur (EMA) beurteilte die bekannt gewordenen Fallberichte ähnlich und gelangte bei ihrer Bewertung eines Glucosamin-haltigen Arzneimittels (Dosierung 1250 mg Glucosamin/Tag) zu der Feststellung „Mit glucosaminhaltigen Arzneimitteln wurden keine formellen Studien zu Arzneimittelwechselwirkungen durchgeführt. Daher wurde vorgeschlagen, die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels mit einem allgemeinen Sicherheitshinweis zu ergänzen. Da manche Berichte im Rahmen der Pharmakovigilanzüberwachung auf eine potenzielle Wechselwirkung mit Warfarin hinweisen, wurde eine dementsprechende Warnung in die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels aufgenommen.“ (EMA, 2006; Anhang II)

Der Mechanismus einer Interaktion zwischen Glucosamin und Warfarin ist gegenwärtig unklar (ADRAC/ADRU, 2008; Yue et al., 2006). Bei Untersuchungen zu Interaktionen von Glucosamin mit Blutgerinnungsmechanismen wurde in *in-vitro*-Reaktionsansätzen eine Hemmung der durch ADP hervorgerufenen Thrombozytenaggregation bei Zugabe von Glucosamin beobachtet (Bertram et al., 1981; Hua et al., 2004; Lu-Suguro et al., 2005). Eine Hemmung der ADP-vermittelten Aggregation wurde *ex-vivo* auch bei Thrombozyten von Personen berichtet, die 1,5 g Glucosamin/Tag über 7 Tage erhalten hatten oder bei Thrombozyten von Meerschweinchen unter hoch dosierter Glucosamingabe (400 mg pro Tier und Tag) (Hua et al., 2004; Lu-Suguro et al., 2005). Jedoch waren die Veränderungen nicht ausreichend, um klinisch relevante Parameter (Blutungszeit), die in der o.g. Studie an Meerschweinchen untersucht wurden, zu beeinflussen. Die klinische Relevanz der genannten Untersuchungen ist zurzeit unklar.

Nach Kenntnis des BfR enthalten Fach- bzw. Patienteninformationen von Cumarin-antikoagulantienhaltigen Arzneimitteln gegenwärtig keine speziellen Hinweise, dass Nahrungsergänzungsmittel oder Lebensmittel und Arzneimittel, die Zusätze an isoliertem Glucosamin enthalten, zu einer Wirkverstärkung führen können.

3.1.2 Dosis-Wirkungsbeziehung

Ausreichende Daten zur Ableitung einer Dosis-Wirkungsbeziehung in Bezug auf mögliche Interaktionen von Glucosamin und Warfarin liegen nicht vor. Dies gilt sowohl hinsichtlich des Auftretens erhöhter INR-Werte als Ausdruck einer Interaktion, als auch in Bezug auf die Schwere unerwünschter Wirkungen, die möglicherweise dosisabhängig ist und von sym-

ptomlosen INR-Wert-Änderungen bis hin zum Auftreten von lebensbedrohlichen Blutungen reichte. Lediglich in 3 Fallberichten werden Dosierungen angegeben. Die britische *Medicines and Healthcare products Regulatory Agency* nennt in einem Fall, bei dem erhöhte INR-Werte auftraten, eine „suspected drug dose“ von 1500 mg Glucosamin, die der täglichen Dosierung entspricht (MHRA, 2007). Rozenfeld et al. (2004) nennen in ihrem Einzelfallbericht (erhöhte INR-Werte) eine tägliche Zufuhr von 3 g Glucosaminhydrochlorid, 2,4 g Chondroitinsulfat, sowie eine nicht weiter spezifizierte Menge an Manganascorbat. Kundsén und Sokol (2008) berichten einen Einzelfall, bei dem eine Dosiserhöhung von 1 g Glucosaminhydrochlorid und 800 mg Chondroitinsulfat auf 3 g Glucosamin und 2,4 g Chondroitin mit einer INR-Erhöhung verbunden war (wobei allerdings die Möglichkeit nicht auszuschließen ist, dass bereits bei der geringeren Glucosaminzufuhr Wechselwirkungen bestanden, die durch geringere Warfarindosierungen ausgeglichen wurden). In beiden letztgenannten Fällen nahmen die betroffenen Personen noch verschiedene Arzneimittel/Nahrungsergänzungsmittel ein. Dem australischen ADRAC/ADRU-Bericht ist zu entnehmen, dass in einem Fall eine INR-Erhöhung mit einer Erhöhung der Glucosamindosis verbunden war, wobei die Dosierung unklar bleibt (ADRAC/ADRU, 2008). In den weiteren publizierten Fallberichten werden keine Glucosamintagesdosierungen genannt. Selbst wenn unterstellt wird, dass in den publizierten Einzelfällen arzneimittelübliche Glucosamindosierungen (ungefähr 1250-1500 mg Glucosamin/Tag) oder in manchen Fällen auch höhere Dosierungen angewandt wurden, sind diese Zufuhrmengen als Mengen anzusehen, die noch Effekte, d.h. unerwünschte Interaktionen bzw. Wirkverstärkungen von Cumarin-Antikoagulantien hervorrufen konnten. Die Frage nach den (höchsten) Zufuhrmengen, bei denen solche Effekte nicht mehr beobachtbar sind, bliebe weiter offen. Die Therapie mit Cumarin-Antikoagulantien und der Grad der angestrebten Hemmung der Blutgerinnung erfolgen in Abhängigkeit von den zu behandelnden Leiden/Zuständen. Je nach Art des vorliegenden Leidens werden INR-Werte im Bereich von 2,0-4,0 angestrebt, wobei die diesbezüglichen Empfehlungen nicht einheitlich sind (Martindale, 2009). Aus diesem Grund besteht die Möglichkeit, dass potenzielle Interaktionen nicht nur von der Höhe der Glucosaminzufuhr, sondern auch vom Grad der individuellen Antikoagulationstherapie der Patienten abhängen.

Es ist davon auszugehen, dass geringere Glucosaminzufuhren mit einer geringeren Wahrscheinlichkeit des Auftretens und/oder mit einer geringeren Häufigkeit des Auftretens und/oder mit einer geringeren Schwere der Wirkung einer unerwünschten Interaktion von Glucosamin mit Cumarin-Antikoagulantien einhergehen. Jedoch kann nach gegenwärtigem Kenntnisstand eine Zufuhrmenge an Glucosamin, von der unwahrscheinlich ist, dass sie bei chronischer Zufuhr ein Risiko für das Auftreten der o.g. unerwünschten Interaktion darstellt, analog eines „Tolerable Upper Intake Levels“, nicht abgeleitet werden.

Dass bei geringeren Dosierungen von Glucosamin als in Arzneimitteln üblich keine Verdachtsmeldungen von Gesundheitsschäden bekannt geworden sind, kann auch damit in Zusammenhang stehen, dass es für Lebensmittel, zu denen die Nahrungsergänzungsmittel zählen, im Gegensatz zu Arzneimitteln keine vergleichbar ausgearbeiteten internationalen Meldesysteme gibt. Hinzu kommt, dass möglicherweise auftretende Gesundheitsschäden mangels Bekanntheit des Risikos wohl eher nicht einer Interaktion mit Nahrungsergänzungsmitteln zugerechnet werden dürften.

3.1.3 Wertung durch andere Gremien

Im Arzneimittelbereich wurden seitens der Europäischen Arzneimittelagentur bei einem Glucosamin-haltigen Arzneimittel (als Glucosaminhydrochlorid), das in einer Dosierung 1250 mg Glucosamin/Tag angewandt wird, Vorsichtsmaßnahmen ergriffen. Die „Zusammenfassung der Merkmale“ enthält die Angabe: „Die Datenlage zu möglichen Wechselwirkungen mit Glu-

cosamin ist begrenzt, es wurde aber über eine Erhöhung der INR unter gleichzeitiger Behandlung mit Cumarin-Antikoagulantien (Warfarin und Acenocumarol) berichtet. Patienten, die mit Cumarin-Antikoagulantien behandelt werden, müssen deshalb zu Beginn oder bei Beendigung der Behandlung mit Glucosamin engmaschig überwacht werden" (EMEA, 2006, Anhang IIIa). Das *Australian Adverse Drug Reactions Advisory Committee and the Adverse Drug Reaction Unit of the TGA* (2008) weist in seinem Bericht zu möglichen Interaktion darauf hin, dass Produktinformationsdokumente zu warfarinhaltigen Arzneimitteln die Angabe enthalten: „*there is some evidence that glucosamine might increase the activity of warfarin*“ und empfiehlt, dass Patienten, die Warfarin einnehmen, die Blutgerinnungszeit bei Beginn der Einnahme von Produkten der Kategorie „complementary medicine“ oder bei deren Dosisänderung überprüfen sollten (ADRAC/ADRU, 2008). Die britische Commission on Human Medicines/Medicines and Healthcare products Regulatory Agency (2006) empfahl im Zusammenhang mit den von ihr referierten Verdachtsfällen Patienten unter Warfarintherapie, Glucosamin nicht einzunehmen. Die französische Agentur für Lebensmittelsicherheit (AFSSA) und die Europäische Lebensmittelsicherheitsbehörde haben die Verwendung von Glucosamin in Nahrungsergänzungsmitteln und zur Lebensmittelanreicherung bzw. zur Lebensmittelanreicherung bewertet. Diese Behörden merkten bei einer Zufuhr von 500 bzw. 750 mg Glucosamin/Tag ein für Verbraucher relevantes Risiko von Interaktionen mit Cumarin-Antikoagulantien allerdings nicht an, d.h. es wird bei diesen Bewertungen nicht auf mögliche Interaktionen mit Cumarin-Antikoagulantien eingegangen (AFSSA, 2008; EFSA, 2009). Auch in der Monographie der kanadischen Behörde *Health Canada* zu Glucosamin als „Natural Health Product“ (Dosierung ca. 1180-1662 mg) sind keine Maßnahmen zum Schutz von Personen, die Cumarin-Antikoagulantien einnehmen, vorgesehen. Es wird weder im Text noch in der referierten wissenschaftlichen Literatur auf mögliche Interaktionen mit Cumarin-Antikoagulantien eingegangen (Health Canada, 2008).

3.1.4 Exposition

Die vorliegende Risikobewertung betrifft Nahrungsergänzungsmittel mit Tageszufuhren von 390-790 mg isoliertem Glucosamin.

3.1.5 Risikocharakterisierung

Es liegen verschiedene Berichte über mögliche Interaktionen von Glucosamin in isolierter Form und Cumarin-Antikoagulantien vor. Die Fallberichte sind als deutliche Hinweise auf mögliche Interaktionen von Glucosamin mit Cumarin-Antikoagulantien aufzufassen. Das BfR verweist diesbezüglich auch auf die Schlussfolgerung der EMEA, wonach manche Berichte im Rahmen der Pharmakovigilanzüberwachung auf eine potenzielle Wechselwirkung mit Warfarin hinweisen (EMEA, 2006; Anhang II). Die Schwere der beobachteten Wirkungen reichte von INR-Veränderungen, die mit keinen Symptomen verbunden waren, bis hin zu einer lebensbedrohlichen Blutung. Blutungen aufgrund möglicher Interaktionen können prinzipiell in nahezu allen Organen auftreten, und es ist davon auszugehen, dass die klinischen Anzeichen, körperlichen Symptome und der Schweregrad der Störung in Abhängigkeit sowohl des Orts des Auftretens (z. B. Verdauungstrakt, Gehirn) als auch vom Ausmaß der Blutung variieren. In Einzelfällen liegt das Auftreten von schwerwiegenden unerwünschten Wirkungen im Bereich des Möglichen. Bei der Population, die mit Cumarin-Antikoagulantien behandelt wird, handelt es sich allein in Deutschland um eine sechsstellige Größenordnung. In den USA stieg die Anzahl der Verschreibungen des Antikoagulans Warfarin bei ambulant behandelten Patienten von 21 Millionen Verschreibungen im Jahre 1998 auf 30,6 Millionen Verschreibungen im Jahre 2004 an (Wysowski et al., 2007).

Bei der Mehrheit der vorliegenden Fallberichte zu potenziellen Interaktionen sind keine Angaben über angewandte Glucosamindosierungen verfügbar. In den wenigen Fällen, bei denen solche Angaben vorliegen, liegen diese deutlich oberhalb der hier in Rede stehenden Zufuhrmengen, wobei allerdings bei einem Verdachtsfall über eine Dosis von 1,5 g Glucosamin/Tag berichtet wird (MHRA, 2007). Die vorliegenden Angaben stellen jedoch keine verlässliche Datenbasis für die Identifizierung eines „Effect-Levels“ dar. Zudem sind bei der gesundheitlichen Bewertung potenzieller Interaktionen weitere Faktoren wie interindividuelle Variabilität, Fragen der Extrapolation von „Effect-Level“ auf „No-Effect-Level“, die Qualität der Datenbasis oder ausreichende Sicherheitsabstände in angemessener Weise zu berücksichtigen. Es ist zwar davon auszugehen, dass geringere Glucosaminzufuhren mit einer geringeren Wahrscheinlichkeit des Auftretens und/oder einer geringeren Häufigkeit und/oder einer geringeren Schwere möglicher unerwünschter Interaktionen von Glucosamin mit Cumarin-Antikoagulantien einhergehen. Eine Menge an Glucosamin, bei deren chronischer Zufuhr es unwahrscheinlich ist, dass sie ein Risiko für das Auftreten potenzieller Interaktionen von Glucosamin mit Cumarin-Antikoagulantien darstellt, kann jedoch nach gegenwärtigem Kenntnisstand nicht abgeleitet werden.

Angesichts der Schwere der möglichen gesundheitlichen Folgen potenzieller Interaktionen von Glucosamin mit Cumarin-Antikoagulantien und der Häufigkeit der Verschreibung von Cumarin-Antikoagulantien sind aus Sicht des BfR bei der Verwendung von isoliertem Glucosamin in Nahrungsergänzungsmitteln in den hier in Rede stehenden Zufuhrmengen (390-790 mg Glucosamin/Tag) Maßnahmen zum Schutz von Personen, die Cumarin-Antikoagulantien einnehmen, erforderlich. Ansonsten besteht bei der genannten Personengruppe die Gefahr, dass unerwünschte Interaktionen mit Cumarin-Antikoagulantien auftreten könnten.

3.2 Personen mit bekanntem Risiko für Herz-Kreislauf-Erkrankung

Die dänische Medicines Agency berichtete 2004, dass bei 6 Patienten, die Glucosamin erhielten, erhöhte Cholesterinspiegel beobachtet wurden. Nach Angaben der Behörde zeigten die Berichte, dass die Cholesterinspiegel nach Beendigung der Glucosamingaben fielen und bei Wiederaufnahme der Glucosamintherapie wieder stiegen. Die Behörde gab weiterhin an, dass in klinischen Studien, die vor der Zulassung von Glucosamin durchgeführt wurden, erhöhte Cholesterinspiegel nicht beobachtet wurden, dass (jedoch) in keiner der Studien Blutuntersuchungen zur Bestimmung des Cholesterinspiegels oder anderer Fette durchgeführt wurden und dass in diesen Studien erhöhte Cholesterinspiegel als unerwünschte Wirkungen nicht registriert wurden (Danish Medicines Agency, 2004). Im Jahr 2005 informierte die Behörde in einem Nachfolgebericht über vorläufige Daten einer Studie mit 212 Patienten. Insgesamt wurden bei Vergleich der Glucosaminbehandlung (1,5 g Glucosamin/Tag) mit der Placebogabe keine Änderungen der Blutcholesterinspiegel oder -lipidspiegel beobachtet. Jedoch wies die Behörde darauf hin, dass lediglich eine Analyse für die Gesamtgruppe der Patienten vorlag und nicht auszuschließen sei, dass bei weiteren Analysen eine Subpopulation mit erhöhten Cholesterinwerten identifizieren werden könnte. Die Behörde schlussfolgerte, dass nach den Informationen nicht mehr davon auszugehen ist, dass die Behandlung mit Glucosamin generell zu Cholesterinerhöhungen führt. Sie schlussfolgerte weiterhin, dass nach den bisher vorliegenden Berichten nur wenige Patienten von möglichen Cholesterinerhöhungen betroffen sind und weitere Analysen der o.g. Daten klären können, ob tatsächlich eine empfindliche Subpopulation besteht. Die dänische Medicines Agency empfahl, dass bei Patienten mit bekannten Risikofaktoren für kardiovaskuläre Erkrankungen die Cholesterinspiegel weiterhin vor Beginn einer Glucosaminbehandlung kontrolliert werden sollten (Danish Medicines Agency, 2005).

Die EMEA stellte in der „Zusammenfassung der Merkmale“ des o.g. glucosaminhaltigen Arzneimittels fest: „*Vereinzelte, spontane Fälle von Hypercholesterinämie wurden berichtet, aber ein ursächlicher Zusammenhang wurde nicht nachgewiesen.*“ Die Behörde hielt jedoch in der Sektion „*Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung*“ die Angabe für notwendig: „*Bei Patienten mit bekanntem Risiko für Herz-Kreislauf-Erkrankungen wird eine Überwachung der Blutfettwerte empfohlen, da bei Patienten, die mit Glucosamin behandelt wurden, in einigen Fällen Hypercholesterinämie beobachtet wurde.*“ (EMEA, 2006, Anhang IIIa)

In neueren klinischen Studien beobachteten Pham et al. (2007) bei Gabe von 1500 mg Glucosamin/Tag bei einigen Probanden eine Erhöhung der Triglyceride oder des LDL-Cholesterols, jedoch werden hierzu keine Daten genannt. In zwei weiteren klinischen Studien wurden keine signifikant veränderten Cholesterinspiegel beobachtet (Albert et al., 2007; Muniyappa et al., 2006).

4 Referenzen

ADRAC/ADRU (2008). Australian Adverse Drug Reactions Advisory Committee (ADRAC) and the Adverse Drug Reaction Unit (ADRU) of the TGA. Interaction between glucosamine and warfarin. Australian Adverse Drug Reactions Bulletin 27.
<http://www.tga.gov.au/adr/aadrb/aadr0802.pdf>.

AFSSA (2008). Agence Française de Sécurité Sanitaire des Aliments. La glucosamine in: Avis de l'Agence française de sécurité sanitaire des aliments sur un projet d'arrêté relatif à l'emploi des substances à but nutritionnel ou physiologique et de plantes et préparations de plantes dans la fabrication de compléments alimentaires (Afssa-Sasine n° 2007-SA-0231) (<http://www.afssa.fr/Documents/NUT2007sa0231q.pdf>).

Albert SG, Oiknine RF, Parseghian S, Mooradian AD, Haas MJ, McPherson T (2007). The effect of glucosamine on serum HDL cholesterol and apolipoprotein AI levels in people with diabetes. Diabetes Care. 30: 2800-2803.

BfR (2007) Verwendung von Glucosamin und dessen Verbindungen in Nahrungsergänzungsmitteln. Stellungnahme Nr. 032/2007 des BfR vom 15. Juni 2007 (http://www.bfr.bund.de/cm/208/verwendung_von_glucosamin_und_dessen_verbindungen_in_nahrungsergaenzungsmitteln.pdf).

Bertram J, Ragatz BH, Baldwin W, Iatrides PG (1981). The effects of glucosamine on platelet aggregation. Thromb Res. 23: 301-307.

Commission on Human Medicines/Medicines and Healthcare products Regulatory Agency (2006) Glucosamine adverse reactions and interactions. Current problems in pharmacovigilance 31: 8
<http://www.mhra.gov.uk/Publications/Safetyguidance/CurrentProblemsinPharmacovigilance/CON2023859>

Danish Medicines Agency (2004). Glucosamine and an elevated cholesterol level. (<http://www.dkma.dk/1024/visLSArtikel.asp?artikelID=4211>)

Danish Medicines Agency (2005). Glucosamine and elevated cholesterol - Modified warning. <http://www.dkma.dk/1024/visUKLSArtikel.asp?artikelID=6707>

EFSA (2009). Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies. Scientific Opinion of the Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies on a request from the European Commission on the safety of glucosamine hydrochloride from *Aspergillus niger* as food ingredient 2009. EFSA J. 1099: 1-19.
(http://www.efsa.europa.eu/cs/BlobServer/Scientific_Opinion/nda_op_ej1099_glucosamine_en.pdf?ssbinary=true)

EMA (2006). Ausschuss für Humanarzneimittel (CHMP) Gutachten im Nachgang zu einem Verfahren Gemäß Art. 29, Abs. 4 für Glucomed und damit verbundene Bezeichnungen (EMA/405628/2006)
(<http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/referral/glucomed/GlucomedBackgroundSummary-de.pdf>) zusammen mit Anhängen I-III

- Anhang I: Liste der Namen, Darreichungsform, Stärke des Arzneimittels, Art der Anwendung, Antragsteller, Inhaber der Vertriebszulassung in den Mitgliedsstaaten
- Anhang II: Wissenschaftliche Schlussfolgerungen und Begründung der EMA für die Änderung der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, der Etikettierung und der Packungsbeilage durch die EMA
- Anhang IIIa-c: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Etikettierung und Packungsbeilage
- Anhang IIIa: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels
- Anhang IIIb: Etikettierung
- Anhang IIIc: Packungsbeilage

(<http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/referral/glucomed/Glucomed-AnnexesI-II-III-de.pdf>).

Garcia MG, Pineiro MJ, Alvarez RM, Gonzalez JP (2004). Interacción farmacológica del sulfato de glucosamina con acenocumarol. *Aten Primaria*. 33: 162-163.

Health Canada (2008). Single Ingredient Monographs: Glucosamine. (<http://www.hc-sc.gc.ca/index-eng.php>)

Hua J, Suguro S, Iwabuchi K, Tsutsumi-Ishii Y, Sakamoto K, Nagaoka I (2004). Glucosamine, a naturally occurring amino monosaccharide, suppresses the ADP-mediated platelet activation in humans. *Inflamm Res*. 53: 680-688.

Knudsen JF, Sokol GH (2008). Potential glucosamine-warfarin interaction resulting in increased international normalized ratio: case report and review of the literature and MedWatch database. *Pharmacotherapy*. 28: 540-548.

Lu-Suguro JF, Hua J, Sakamoto K, Nagaoka I (2005). Inhibitory action of glucosamine on platelet activation in guinea pigs. *Inflamm Res*. 54: 493-499.

Martindale (2009). The Complete Drug Reference. Elektronische Version. The Pharmaceutical Press.

MHRA (2007). Medicines and Healthcare products Regulatory Agency. Cases of warfarin/glucosamine interaction reported in the May 2006 Pharmacovigilance series - Freedom of Information disclosure. (06/330 request) (<http://www.mhra.gov.uk/home/groups/es-foi/documents/foidisclosure/con2031090.pdf>)
(<http://www.mhra.gov.uk/SearchHelp/Search/Searchresults/index.htm?within=Yes&keywords=glucosamine>)

Muniyappa R, Karne RJ, Hall G, Crandon SK, Bronstein JA, Ver MR, Hortin GL, Quon MJ (2006). Oral glucosamine for 6 weeks at standard doses does not cause or worsen insulin resistance or endothelial dysfunction in lean or obese subjects. *Diabetes*. 55: 3142-3150.

Pham T, Cornea A, Blick KE, Jenkins A, Scofield RH (2007). Oral glucosamine in doses used to treat osteoarthritis worsens insulin resistance. *Am J Med Sci*. 333: 333-339.

Rozenfeld V, Crain JL, Callahan AK (2004) Possible augmentation of warfarin effect by glucosamine-chondroitin. *Am J Health Syst Pharm*. 61: 306-307.

Wysowski DK, Nourjah P, Swartz L (2007) Bleeding complications with warfarin use. A prevalent adverse effect resulting in regulatory action. *Arch Intern Med*. 167: 1414-1419.

Yue Q-Y, Strandell J & Myrberg O (2006). Concomitant use of glucosamine may potentiate the effect of warfarin. (<http://www.who-umc.org/graphics/9722.pdf>).