

Verwendung von Chondroitinsulfat in Nahrungsergänzungsmitteln

Stellungnahme Nr. 031/2007 des BfR vom 15. Juni 2007

Chondroitinsulfat ist ein natürlicher Bestandteil des Gelenknorpels und anderer Körpergewebe. Als Arzneimittel zur oralen Anwendung ist die Substanz in Deutschland nicht zugelassen. Chondroitinsulfat ist aber in zahlreichen Produkten enthalten, die als Nahrungsergänzungsmittel angeboten werden. Das Bundesinstitut für Risikobewertung wurde gebeten, die Verwendung von isoliertem Chondroitinsulfat in Lebensmitteln (Nahrungsergänzungsmitteln) in Mengen, bei denen von einer pharmakologischen (arzneilichen/therapeutischen) Wirkung nicht auszugehen ist, gesundheitlich zu bewerten.

Nahrungsergänzungsmittel sind Lebensmittel. Anders als Arzneimittel unterliegen sie prinzipiell keiner Zulassung. Sie müssen sicher und dürfen nicht gesundheitsschädlich sein. Ihre Inhaltsstoffe sollen keine pharmakologischen Wirkungen haben. Die Verantwortung für die Einhaltung aller lebensmittelrechtlichen Vorschriften trägt der Hersteller. Es ist Aufgabe der zuständigen Überwachungsbehörden der Bundesländer, über die Einstufung von Chondroitinsulfat haltigen Präparaten als Arzneimittel oder als Lebensmittel zu entscheiden. Dies gilt auch hinsichtlich der Frage, ob es sich bei Chondroitinsulfat um einen Stoff handelt, der den Zusatzstoffen gleichgestellt und daher zulassungspflichtig ist.

Da bislang von der nationalen Arzneimittelbehörde (Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte) für orale Zufuhren keine Dosis abgeleitet werden konnte, ab der von einer therapeutischen (pharmakologischen) Wirksamkeit des Stoffes auszugehen ist, hat das BfR seiner Bewertung der Verwendung von isoliertem Chondroitinsulfat in Nahrungsergänzungsmitteln/Lebensmitteln Zufuhrmengen zwischen 800 und 1200 Milligramm pro Tag zugrunde gelegt. Das BfR weist ausdrücklich darauf hin, dass damit keine Aussage zu möglichen pharmakologischen Wirkungen verbunden ist und dass dies keine Empfehlung darstellt, Nahrungsergänzungsmitteln/Lebensmitteln solche Mengen als Tageszufuhr zuzusetzen. Inwieweit Chondroitinsulfat-Produkte zulassungspflichtig sind, und ob und in welchen Mengen der Einsatz von Chondroitinsulfat in Nahrungsergänzungsmitteln grundsätzlich zulässig ist, entscheiden die amtlichen Behörden der Lebensmittelüberwachung in den Bundesländern.

Die gesundheitliche Bewertung von Chondroitinsulfat in den genannten Mengen (800-1200 mg/Tag) ist aufgrund der lückenhaften Datenlage mit erheblichen Unsicherheiten behaftet. Die verfügbaren Daten deuten nicht darauf hin, dass bei gesunden und nicht schwangeren Erwachsenen mit ernst zu nehmenden gesundheitlichen Risiken gerechnet werden muss. Wegen fehlender Daten und bestehenden Unsicherheiten werden aus Vorsorgegründen aber Schutzmaßnahmen für Schwangere und Stillende, Kinder und Jugendliche sowie Personen, die blutgerinnungshemmende Mittel einnehmen, empfohlen. Diesen Personengruppen sollte durch entsprechende Hinweise auf dem Etikett vom Verzehr solcher Produkte abgeraten werden.

Produkte, die Chondroitinsulfat enthalten, das aus Fischgewebe gewonnen wurde, sollten zum Schutz von Personen, die allergisch auf Fischeiweiß reagieren, auf dem Etikett einen Hinweis tragen, aus dem diese Herkunft des verwendeten Chondroitinsulfats hervorgeht.

1 Anlass

Bei Präparaten mit Chondroitinsulfat, die nicht arzneilich beworben werden, kann es sich grundsätzlich um Lebensmittel handeln. Das BfR wurde um eine Risikobewertung von Zu-

fuhrmengen an Chondroitin (= Kurzform für Chondroitinsulfat) gebeten, bei denen nicht von einer pharmakologischen Wirkung auszugehen ist.

2 Ergebnis

Die gesundheitliche Bewertung der Verwendung von isoliertem Chondroitinsulfat in Nahrungsergänzungsmitteln/Lebensmitteln ist wegen großer Datenlücken mit erheblichen Unsicherheiten behaftet.

Für orale Chondroitinsulfatzufuhren konnte vom Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) bisher keine Dosis abgeleitet werden, ab der von einer pharmakologischen Wirksamkeit des Stoffes auszugehen ist. Die Frage, ab welcher Zufuhrmenge an Chondroitinsulfat vom Auftreten therapeutischer und damit pharmakologischer Wirkungen auszugehen ist, bleibt damit offen. Das BfR hat bei seiner gesundheitlichen Bewertung von Nahrungsergänzungsmitteln/Lebensmitteln mit isoliertem Chondroitinsulfat Zufuhrmengen von 800-1200 mg/Tag zugrunde gelegt, da diese Zufuhrmengen in den meisten der verfügbaren Studien am Menschen eingesetzt wurden und weil die vorliegenden Daten für eine Ableitung von Dosis-Wirkungs-Beziehungen im Hinblick auf das Auftreten unerwünschter Wirkungen nicht ausreichen. Aus dieser Vorgehensweise kann keinesfalls geschlossen werden, dass das BfR bei solchen oralen Zufuhren eine pharmakologische Wirkung ausschließt oder höheren Zufuhren solche Wirkung zuschreibt. Selbst wenn keine pharmakologische Wirkung ableitbar ist, weist das BfR ausdrücklich darauf hin, dass die Zugrundelegung dieser Tageszufuhrmengen an isoliertem Chondroitinsulfat keine Empfehlung dafür darstellt, solche Mengen in Nahrungsergänzungsmitteln/Lebensmitteln einzusetzen.

Chondroitinsulfat ist ein natürlicher Bestandteil der menschlichen Nahrung. Bei isolierten Zufuhren im Bereich von 800-1200 mg/Tag wurden in erster Linie gastrointestinale Wirkungen beobachtet, die im Allgemeinen als geringgradige unerwünschte Wirkungen einzustufen sind. Die Inzidenz unerwünschter Wirkungen war bei Chondroitinsulfatzufuhr der bei Placebogabe vergleichbar. Es ist jedoch ausdrücklich darauf hinzuweisen, dass auch für den genannten Zufuhrbereich erhebliche Kenntnislücken und damit große Unsicherheit bei der Risikobewertung bestehen.

Wegen fehlender Daten und bestehenden Unsicherheiten werden aus Vorsorgegründen für schwangere oder stillende Frauen, Kindern, Jugendlichen und Personen, die gerinnungshemmende Medikamente einnehmen, Maßnahmen zu deren Schutz empfohlen. Das BfR empfiehlt bei Lebensmitteln/Nahrungsergänzungsmitteln, die Chondroitinsulfat in isolierter Form enthalten, (Warn)hinweise anzubringen, wonach die o. g. Personengruppen vom Verzehr solcher Produkte absehen sollten bzw. durch entsprechende Hinweise diese Personen vom Verzehr solcher Produkte auszunehmen.

Zum Schutz von Personen, die allergisch auf Fischeiweiß reagieren, sollten Produkte, die isoliertes Chondroitinsulfat enthalten, das aus Haifischgewebe oder aus Geweben anderer Fische hergestellt wurde, auf dem Etikett einen Hinweis tragen, der eine solche Herkunft kenntlich macht (sofern sich ein solcher Hinweis nicht schon aus der Lebensmittelkennzeichnungs-Verordnung ergibt).

Darüber hinaus gehende differenzierte Aussagen zur gesundheitlichen Bewertung von täglicher Zufuhrmengen an isoliertem Chondroitinsulfat als Nahrungsergänzungsmittel/Lebensmittel, die unterhalb oder oberhalb des Bereichs von 800-1200 mg liegen, sind mangels ausreichender Daten nicht möglich.

3 Begründung

Einleitend ist darauf hinzuweisen, dass bisher für orale Zufuhren an Chondroitinsulfat keine für die Bundesrepublik Deutschland geltende Dosis abgeleitet werden konnte, ab der von einer pharmakologischen Wirksamkeit des Stoffes auszugehen ist. Die Klärung der Frage, ob und ab welchen Dosierungen pharmakologische Wirkungen vorliegen, liegt im Zuständigkeitsbereich des Bundesinstituts für Arzneimittel und Medizinprodukte. Die Fragestellung wurde daher in dieser Stellungnahme nicht weiter berücksichtigt.

3.1 Agens

Die Bezeichnung „Chondroitin“ wird als Kurzform für „Chondroitinsulfat“ verwendet.

Chondroitinsulfat gehört zur Gruppe der Glycosaminoglycane und ist z. B. als Baustein der Proteoglycane natürlicher Bestandteil des Bindegewebes und anderer Gewebe, wie beispielsweise Knorpel, Sehnen oder Knochen. Die Substanz „Chondroitinsulfat“ ist chemisch nicht eindeutig definiert. Es werden damit Mischungen bezeichnet, die Chondroitinsulfat A (Chondroitin-4-sulfat), Chondroitinsulfat C (Chondroitin-6-sulfat) und Chondroitinsulfat B (Dermatansulfat = β -Heparin) in unterschiedlichen Mengenverhältnissen enthalten oder Mischungen, bestehend lediglich aus Chondroitinsulfat A und C, z. T. auch Produkte, die nur eine der genannten Chondroitinsulfatarten enthalten. Chondroitinsulfat A ist ein Makromolekül, bestehend aus einer unterschiedlichen Anzahl sich wiederholender Heterodimere, die aus N-Acetyl-Galactosamin-4-sulfat und Glucuronsäure aufgebaut sind. Bei Chondroitinsulfat C liegt als Aminosucker N-Acetyl-Galactosamin-6-sulfat statt des N-Acetyl-Galactosamin-4-sulfats vor und bei Chondroitinsulfat B (= Dermatansulfat) ist N-Acetyl-Galactosamin-6-sulfat neben L-Iduronsäure auch an Glucuronsäure gebunden. Chondroitinsulfate können je nach Ursprung unterschiedliche Kettenlängen oder Sulfatierungsgrade aufweisen. Die Molekulargewichte reichen bei Chondroitinsulfat A von 5000 bis 50000 Dalton, bei Dermatansulfat von 15000 bis 40000 Dalton (HagerROM, 2006; PDR, 2001). Bei der oralen Zufuhr von Chondroitinsulfat werden die Makromoleküle teilweise hydrolysiert und desulfatiert, wobei unterschiedliche Folgeprodukte mit einer weiten Molekulargewichtsverteilung entstehen (Conte et al., 1991; 1995; Volpi, 2002).

Chondroitin wird aus der Trachea von Rindern, aus Schweineohren oder -schnauzen, aus Walfischen aber auch aus Haifischknorpel hergestellt (PDR, 2001; CMEC, 2000; Documed AG, 2007). Letzteres ist hinsichtlich möglicher allergener Eigenschaften von Bedeutung. Fisch und daraus hergestellte Erzeugnisse sind in der Anlage 3 der Lebensmittel-Kennzeichnungsverordnung unter den Zutaten, die allergische oder andere Unverträglichkeitsreaktionen auslösen können, aufgeführt.

Orale Zufuhren der Substanz wurden unter anderem in wissenschaftlichen Untersuchungen bei degenerativen Gelenkerkrankungen (Arthrosen) angewandt.

3.2 Exposition

Angaben über tägliche Zufuhren an Chondroitinsulfat als Bestandteil der üblichen Ernährung liegen nicht vor.

Nach der NEM-Liste 2007, einem inoffiziellen Nahrungsergänzungsmittel-Verzeichnis für Deutschland, werden in Deutschland Nahrungsergänzungsmittel mit Tageszufuhren bis 1000 mg Chondroitinsulfat angeboten.

Häufig wird Chondroitinsulfat mit Glucosamin kombiniert (NOWEDA, 2007).

3.3 Gefährdungspotential

Systematische Untersuchungen zur gesundheitlichen Bewertung von Chondroitinsulfat liegen dem BfR nicht vor. Aus Untersuchungen zur arzneilichen Anwendung der Substanz liegen jedoch mehrere Veröffentlichungen, meist mit Zufuhren im Bereich von 800-1200 mg/Tag und z. T. mehrjähriger Dauer, vor (Übersicht siehe Reichenbach et al. 2007). Die Untersuchungen wurden meist mit Personen durchgeführt, die an Arthrosen litten. Es ist jedoch festzustellen, dass viele der klinischen Studien unvollständige Angaben über die systematische Erfassung unerwünschter Wirkungen machen, aufgetretene unerwünschte Wirkungen z. T. nicht oder häufig nur unvollständig beschrieben werden und, dass häufig klinische Laborparameter nicht untersucht oder nicht systematisch berichtet werden. Darüber hinaus ist unklar, ob Chondroitinpräparate je nach Herstellungsweise, Ausgangsmaterial, Zusammensetzung, Molekulargewichtsverteilung oder Sulfatierungsgrad unterschiedliche gesundheitliche Wirkungen aufweisen und ob Ergebnisse, die mit einzelnen Produkten erzielt wurden, ohne weiteres auf andere Chondroitinpräparate übertragbar sind.

Michel et al. (2005) beobachteten bei Gabe von 800 mg Chondroitinsulfat (aus Fisch) über zwei Jahre (110 Personen, die die Studie beendeten) das Auftreten verschiedener unerwünschter Wirkungen (Infektionen der oberen Luftwege, Kopfschmerzen, Bauchschmerzen, Allergien, Herzprobleme, Harnwegsinfekte), wobei jedoch kein statistisch signifikanter Unterschied zur Placebogruppe bestand. Bei den Studienabbrüchen (n=9) wurde lediglich das Auftreten von Bauchschmerzen (n=1) und Übelkeit (n=1) der Studienmedikation zugeschrieben. Uebelhart et al. (1998) berichteten bei Gabe von 800 mg Chondroitinsulfat über 1 Jahr (n=23) hinsichtlich des Auftretens unerwünschter Wirkungen keinen signifikanten Unterschied zur Placebogruppe. Gleiches galt für die untersuchten Blut-, Leber- und Nierenparameter. Einschränkend ist jedoch festzuhalten, dass die unerwünschten Wirkungen nicht näher beschrieben wurden und dass ein Patient der ChondroitinGruppe verstarb, wobei keine weiteren Angaben zu den näheren Umständen gemacht wurden. In einer weiteren Studie mit intermittierender Gabe von 800 mg Chondroitinsulfat/Tag (n=43) über zweimal drei Monate mit jeweils dreimonatiger Pause wurden nur geringgradige unerwünschte Wirkungen (ohne Nennung der konkreten Nebenwirkungen) beobachtet, wobei lediglich bei Sodbrennen, Oberbauchbeschwerden und Übelkeit ein möglicher Zusammenhang mit der Studienmedikation gesehen wurde (Uebelhart et al., 2004). Maziere et al. (2001) berichteten bei Gabe von 1000 mg/Tag eine im Vergleich zu Placebo höhere Inzidenz von gastrointestinalen und respiratorischen unerwünschten Wirkungen. In einer von den amerikanischen National Institutes of Health finanzierten, wissenschaftlich hochwertigen Studie, bei der die therapeutische Wirksamkeit von Chondroitinsulfat (1200 mg/Tag), von Glucosaminhydrochlorid (1500 mg/Tag), der Kombination von Chondroitinsulfat und Glucosamin (1200 mg bzw. 1500 mg/Tag) mit der von Colecoxib und von Placebo bei ca. 300 Personen pro Behandlungsgruppe und 24-wöchiger Gabe untersucht wurde, waren die beobachteten unerwünschten Wirkungen im allgemeinen mild und gleichmäßig zwischen den Behandlungsgruppen verteilt, wobei die ChondroitinGruppe eine höhere Inzidenz von Beschwerden muskuloskeletaler Art und des Bindegewebes und eine höhere Drop-out-Rate aufwies (Clegg et al., 2006). Bei Gabe von 2000 mg Chondroitinsulfat/Tag (Dauer: 3 Monate) wurden bei Patienten in der Verumgruppe in geringerem Umfang unerwünschte Wirkungen beobachtet, als in der Placebogruppe, wobei unter Chondroitingabe in einem Fall das Auftreten eines Lidödems berichtet wurde (Mazières et al., 1992).

Neben den zuvor genannten Untersuchungen mit Arthrose-Patienten führte Morrison eine Langzeitstudie mit Herzpatienten (n=60) durch, die bereits einen Herzinfarkt erlitten hatten

und/oder an chronischer Angina pectoris litten (Morrison and Enrick, 1973). Die Studiendauer betrug 6 Jahre. Die Patienten erhielten für 3 Monate 10 g eines speziell hergestellten Chondroitinsulfats (Chondroitinsulfat A) pro Tag, danach erhielt die Mehrzahl (n=51) 1,5 g/Tag für 4,5 Jahre und anschließend 0,75 g/Tag. Die übliche Medikation, einschließlich gerinnungshemmender Mittel wurde beibehalten. In der Behandlungsgruppe wurde im Vergleich zur Placebogruppe eine geringere Anzahl von Todesfällen beobachtet (5 versus 14 Fälle). Die Angaben zum Auftreten unerwünschter Wirkungen sind nur rudimentär, wobei angegeben wird, dass die Studienmedikation gut verträglich war und keine hämorrhagischen Komplikationen beobachtet wurden. Ebenso wurde keine der Studienmedikation zuzuschreibende Abweichung bei den untersuchten Laborparametern beobachtet. Es wird jedoch auch berichtet, dass die Gabe von 10 g Chondroitinsulfat/Tag bei Angina pectoris-Patienten zu einer Verlängerung der (krankhaft verkürzten) Thrombusbildungszeit bei *in-vitro*-Untersuchungen führte.

Nach Auswertung einer Metaanalyse, die 7 „Osteoarthritis“-Studien und 349 Patienten umfasste, lag die Inzidenz unerwünschter Wirkungen in der Patientengruppe, die Chondroitinsulfat erhielt, niedriger als in der Placebogruppe. Die unerwünschten Wirkungen umfassten in erster Linie gastrointestinale Beschwerden (Oberbauchbeschwerden, n=18; Durchfall, n=7; Obstipation, n=2), sowie Hautsymptome (n=4), Augenlidödem (n=1), Ödem der unteren Extremitäten (n=1), Alopezie (n=1) und Extrasystolen (n=1; beobachtet bei Bourgeois et al., 1998, die dies als nicht in Zusammenhang mit der Studienmedikation stehend einstufte) (Leeb et al., 2000). Auch Reichenbach et al. (2007) fanden bei ihrer neueren Meta-Analyse unter Einbeziehung von 12 „Osteoarthritis“-Studien „no evidence to suggest that chondroitin is unsafe“. Das relative Risiko für das Auftreten unerwünschter Wirkungen unter Chondroitingabe lag bei 0,99 (Konfidenz-Intervall. 0,76–1,31). In der im Internet abrufbaren Fachinformation zu einem schweizer Chondroitinsulfat-haltigen Arzneimittel, das oral angewandt wird (Anfangsbehandlung 1600 mg/Tag; Erhaltungstherapie: 800 mg/Tag; aus Fisch hergestellt), werden als unerwünschte Wirkungen das gelegentliche Auftreten gastrointestinaler Beschwerden (z. B. Übelkeit, Obstipation) angegeben, sowie selten Fälle allergischer Reaktionen. In seltenen Fällen wurden bei Patienten mit Nieren- und/oder Herzinsuffizienz Ödeme und/oder Wasserretention beobachtet (Documed AG, 2007).

Chondroitinsulfat weist strukturelle Ähnlichkeiten mit Heparin auf, und Dermatansulfat (β -Heparin) ist neben dem hauptsächlich wirksamen α -Heparin als Nebenbestandteil (1-15 %) in Heparin enthalten, das aus tierischem Gewebe gewonnen wurde. Weiterhin sind Dermatansulfat (ca. 12 %) und Chondroitinsulfat (ca. 4 %) Bestandteile des als Arzneimittel verwendeten Heparinoids Natrium-Danaparoid (HagerROM, 2006). Es besteht daher die theoretische Möglichkeit, dass Chondroitinsulfat die Blutgerinnung beeinflussen könnte. Allerdings ist einschränkend festzuhalten, dass die Anwendung Heparin-/Heparinoid-haltiger Arzneimittel in erster Linie intravenös und subkutan erfolgt, nicht jedoch wie hier auf oralem Weg. Die zu Interaktionen von Chondroitinsulfat mit dem Blutgerinnungssystem vorliegenden Untersuchungen sind spärlich und z. T. widersprüchlich. Morrison und Enrick (1973) beobachteten bei kranken Personen eine Verlängerung zuvor (krankhaft) verkürzter Thrombusbildungszeiten bei *in-vitro*-Untersuchungen nach oralen Zufuhren von 10 g Chondroitinsulfat A/Tag. Jedoch wurden hämorrhagische Komplikationen während der o.g. Langzeitstudie nicht beobachtet. Einige Patienten erhielten zwar gleichzeitig Warfarin, jedoch erlauben die rudimentären Angaben keine verlässliche Beurteilung, ob und in wie weit mögliche Interaktionen auftraten (z. B. keine Angaben, ob Warfarindosen unverändert blieben). Bei einmaliger intravenöser Gabe von Chondroitin A (5 mg/kg KG) und Chondroitin C (10 mg/kg KG) an Personen, die an Atherosklerose litten, wurde eine vorübergehende geringgradige bzw. mäßige Verlängerung der Thrombusbildungszeit beobachtet (Nakazawa et al., 1969).

Bei gemeinsamer Gabe von Glucosamin mit Chondroitinsulfat und Manganascorbat wurde bei Hunden und Katzen eine verzögerte Thrombozytenaggregation in verschiedenen in-vitro-Tests berichtet, jedoch waren die Veränderungen nicht ausreichend, um klinisch relevante Parameter (Prothrombinzeit, partielle Prothromboplastinzeit) zu beeinflussen (McNamara et al., 1996; 2000). Auch beim Menschen wurde bei kombinierter Gabe keine Beeinflussung der Prothrombinzeit und der partiellen Prothromboplastinzeit beobachtet (Leffler et al., 1999). Jedoch liegt für die kombinierte Zufuhr hoher Mengen an Glucosamin (3000 mg/Tag), Chondroitin (2400 mg/Tag), Mangan (30 mg/Tag) und Vitamin C (400 mg/Tag) ein Einzelfallbericht über eine mögliche Verstärkung der blutgerinnungshemmenden Wirkung von Warfarin vor (Rozenfeld et al., 2004). Zwei weitere Einzelfälle einer solchen potentiellen Interaktion bei kombinierter Gabe von Glucosamin und Chondroitinsulfat wurden zwischenzeitlich berichtet, jedoch mit nur wenigen Detailangaben (Yue et al. Internetpublikation). Da bereits bei alleiniger Zufuhr von Glucosamin mögliche Interaktionen mit Warfarin beschrieben wurden (vgl. Stellungnahme des BfR zur Verwendung von Glucosamin und dessen Verbindungen in Nahrungsergänzungsmitteln vom 15. Juni 2007), ist die Interpretation dieser Einzelfallberichte schwierig. Insgesamt liegen keine ausreichenden Untersuchungen zur Klärung der Frage vor, ob orale Chondroitinsulfatzufuhren zu einer Beeinflussung der Blutgerinnung führen können. Dies gilt insbesondere im Hinblick auf eine gleichzeitige Einnahme gerinnungshemmender Medikamente und der Frage möglicher unerwünschter Interaktionen.

Chondroitinsulfat wird zum Teil aus Haifischknorpel gewonnen. Verbindliche Spezifikationen für Chondroitinsulfat liegen bisher nicht vor. Es besteht die Möglichkeit, dass auf diese Weise hergestelltes Chondroitinsulfat noch entsprechende Allergene enthalten und bei Personen, die allergisch auf Fischeiweiß reagieren, allergische Reaktionen auslösen könnte.

Daten zur gesundheitlichen Bewertung isolierter Chondroitinsulfatzufuhren bei schwangeren oder stillenden Frauen und bei Kindern einschließlich Jugendlichen liegen nicht vor.

Für die kombinierte Gabe von Glucosamin mit Chondroitinsulfat liegt ein Bericht über das Auftreten von Photosensibilität (n=1), reversiblen Bluthochdruck (n=3), Proteinurie (n=4) und erhöhten reversiblen Kreatinphosphokinasewerten (n=3) bei Patienten (n>200) vor, die verschiedene, nicht näher spezifizierte Glucosamin- und Chondroitin-haltige Produkte einnahmen (Danoa-Camara; 2000). Angewandte Dosierungen, Begleitmedikation oder weitere Inhaltsstoffe der Produkte werden nicht genannt. Die Autorin räumt ein, dass sie überhaupt nicht sicher ist, ob ein kausaler Zusammenhang zwischen der Zufuhr der Substanzen und den unerwünschten Wirkungen besteht und nennt verschiedene weitere Faktoren (z. B. weitere Inhaltsstoffe der betroffenen Produkte), die auch ursächlich für die beobachteten Wirkungen sein könnten. Die Relevanz der beschriebenen unerwünschten Wirkungen kann daher nicht beurteilt werden.

Zusammenfassend ist festzustellen, dass große Kenntnislücken bei der gesundheitlichen Bewertung von Chondroitinsulfat bestehen und dass unklar ist, ob Ergebnisse, die mit einzelnen Chondroitinsulfatprodukten erzielt wurden, ohne weiteres auf andere Chondroitinpräparate übertragbar sind. Aus der klinischen Anwendung der Substanz bei Personen, die an Arthrosen oder an Herzerkrankungen litten, liegen mehrere Untersuchungen vor, meist mit Zufuhren im Bereich von 800-1200 mg Chondroitinsulfat/Tag und z. T. mehrjähriger Dauer. Als unerwünschte Wirkungen oraler Zufuhren wurden in erster Linie gastrointestinale Beschwerden beobachtet. Während der Studien beobachtete gravierende oder schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (Extrasystolen bei Bourgeois et. al., 1998; Todesfall bei Uebelhart et al., 1998) wurden nicht der Studienmedikation zugeschrieben.

Ausreichende Untersuchungen zur Klärung der Frage, ob und in wie weit Chondroitinsulfatzuführen zu einer unerwünschten Beeinflussung der Blutgerinnung führen können, liegen nicht vor. Dies gilt besonders im Hinblick auf eine gleichzeitige Einnahme blutgerinnungshemmender Medikamente und möglicher Wechselwirkungen.

Daten zur gesundheitlichen Bewertung von Chondroitinsulfatzuführen bei schwangeren oder stillenden Frauen und bei Kindern, einschließlich Jugendlichen, liegen nicht vor. Es besteht die Möglichkeit, dass aus Fischgewebe gewonnenes Chondroitin bei Personen, die allergisch auf Fischeiweiß reagieren, allergische Reaktionen auslösen könnte.

Ausreichende Daten zur Ableitung von Dosis-Wirkungs-Beziehungen im Hinblick auf das Auftreten unerwünschter Wirkungen liegen nicht vor.

3.4 Risikocharakterisierung

Wegen großer Kenntnislücken ist die gesundheitliche Bewertung der Verwendung von isoliertem Chondroitinsulfat in Nahrungsergänzungsmitteln/Lebensmitteln mit erheblichen Unsicherheiten behaftet. Darüber hinaus ist unklar, ob Chondroitinsulfat-Präparate je nach Herstellungsweise, Ausgangsmaterial, Zusammensetzung, Molekulargewichtsverteilung oder Sulfatierungsgrad unterschiedliche gesundheitliche Wirkungen aufweisen.

Bislang konnte für orale Zuführen an Chondroitinsulfat keine für die Bundesrepublik Deutschland geltende Dosis abgeleitet werden, ab der von einer pharmakologischen Wirksamkeit des Stoffes auszugehen ist. Die Ableitung einer solchen Dosierung liegt nicht im Aufgabenbereich des BfR. Daher ist offen, welche täglichen Zufuhrmengen an Chondroitinsulfat bei der hier vorliegenden Risikobewertung zu Grunde zu legen sind.

Zur oralen Anwendung von Chondroitinsulfat liegen verschiedene Untersuchungen am Menschen vor. Die hierbei angewandten Zuführen lagen meist im Bereich von 800-1200 mg/Tag. Daher wird bei der hier vorliegenden Risikocharakterisierung eine solche tägliche Zufuhr (800-1200 mg/Tag) zugrunde gelegt.

Chondroitinsulfat ist als Bestandteil des Binde- und Knorpelgewebes Teil der täglichen Ernährung. In klinischen Studien mit Zuführen von isoliertem Chondroitinsulfat im Bereich von 800-1200 mg/Tag wurden als unerwünschte Wirkungen in erster Linie gastrointestinale Wirkungen beobachtet, die im Allgemeinen als geringgradig anzusehen sind. Die Inzidenz unerwünschter Wirkungen bei Gabe von Chondroitinsulfat war in der Gesamtheit der Studien mit der bei Placebogabe vergleichbar. Es ist jedoch darauf hinzuweisen, dass auch im Zufuhrbereich von 800-1200 mg/Tag große Kenntnislücken bestehen und auch hier die gesundheitliche Bewertung von Chondroitinsulfat mit erheblichen Unsicherheiten verbunden ist.

Wegen fehlender Daten ist eine gesundheitliche Bewertung der Zufuhr von isoliertem Chondroitinsulfat bei schwangeren oder stillenden Frauen und bei Kindern einschließlich Jugendlichen nicht möglich. Aufgrund dieser bestehenden Unsicherheit werden aus Vorsorgegründen Maßnahmen zum Schutz o. g. Personengruppen empfohlen. Das BfR empfiehlt daher, bei Lebensmitteln/Nahrungsergänzungsmitteln, die Chondroitinsulfat in isolierter Form enthalten, darauf hinzuweisen, dass schwangere oder stillende Frauen sowie Kinder und Jugendliche von der Zufuhr solcher Produkte absehen sollten bzw., diese Personengruppen vom Verzehr solcher Produkte auszunehmen.

Es bestehen aufgrund unzureichender Daten Unsicherheiten über eine mögliche unerwünschte Beeinflussung der Blutgerinnung durch orale Chondroitinsulfatzuführen, besonders

bei gleichzeitiger Gabe blutgerinnungshemmender Medikamente. Bei Personen, die gerinnungshemmende Medikamente einnehmen, werden daher aus Vorsorgegründen Schutzmaßnahmen empfohlen. Das BfR empfiehlt auch hier einen (Warn)hinweis, wonach Personen, die gerinnungshemmende Medikamente einnehmen, vom Verzehr von Lebensmitteln/Nahrungsergänzungsmitteln, die Chondroitin in isolierter Form enthalten, absehen sollten bzw. diese Personen vom Verzehr solcher Produkte auszunehmen.

Zum Schutz von Personen, die allergisch auf Fischeiweiß reagieren, sollten Produkte, die isoliertes Chondroitinsulfat enthalten, das aus Haifischgewebe oder aus Geweben anderer Fische hergestellt wurde, auf den Etiketten einen Hinweis tragen, der eine solche Herkunft kenntlich macht (sofern sich ein solcher Hinweis nicht schon aus der Lebensmittelkennzeichnungs-Verordnung ergibt).

Darüber hinaus gehende differenzierte Aussagen zu täglichen Zufuhrmengen, die unterhalb oder oberhalb des Bereichs von 800-1200 mg/Tag liegen, sind wegen fehlender Daten nicht möglich.

4 Referenzen

Bourgeois P et al. (1998). Efficacy and tolerability of chondroitin sulfate 1200 mg/day vs chondroitin sulfate 3 x 400 mg/day vs placebo. *Osteoarthritis Cartilage* 6 (Suppl A): 25-30.

Clegg DO, et al. (2006). Glucosamine, chondroitin sulfate, and the two in combination for painful knee osteoarthritis. *N Engl J Med* 354: 795-808.

CMEC (2000) Complementary Medicines Evaluation Committee. Therapeutic Goods Administration, Australia: Chondroitin sulphate in: Extracted Ratified Minutes, Nineteenth Meeting, 6 & 7 April 2000 <http://www.tga.gov.au/docs/pdf/cmec/cmecmi19.pdf>

Conte A et al. (1991). Metabolic fate of exogenous chondroitin sulfate in man. *Arzneim-Forsch/Drug Res* 41: 768-772.

Conte A et al. (1995). Biochemical and pharmacokinetic aspects of oral treatment with chondroitin sulfate. *Arzneim-Forsch/Drug Res* 45: 918-925.

Danao-Camara T (2000) Potential side effects of treatment with glucosamine and chondroitin. *Arthritis Rheum* 43: 2853.

HagerROM (2006). Hagers Handbuch der Drogen und Arzneistoffe. Springer Verlag, Heidelberg.

Documed AG (2007). Arzneimittel-Kompendium der Schweiz: Fachinformation Condrosulf[®], Stand März 2007, <http://www.kompendium.ch/MonographieTxt.aspx?lang=de&MonType=fi>; Documed AG, Basel

Leeb BF et al. (2000). A metaanalysis of chondroitin sulfate in the treatment of osteoarthritis. *J Rheumatol* 27: 205-211.

Leffler CT (1999). Glucosamine, Chondroitin, and Manganese Ascorbate for degenerative joint disease of the knee or low back: a randomized, double-blind, placebo-controlled pilot study. *Mil Med* 164: 85-91.

Mazières B et al. (1992). Le Chondroïtine sulfate dans le traitement de la gonarthrose et de la Coxarthrose. *Rev Rhum Mal Ostéoartic* 59: 466-472

Mazières B et al. (2001) Chondroitin sulfate in osteoarthritis of the knee: a prospective, double-blind, placebo controlled multicenter clinical study. *J Rheumatol* 28:173.81

McNamara PS et al. (1996). Hematologic, hemostatic, and biochemical effects in dogs receiving an oral chondroprotective agent for thirty days. *Am J Vet Res* 57: 1390-1394.

McNamara PS et al. (2000). Hematologic, hemostatic, and biochemical effects in cats receiving an oral chondroprotective agent für 30 days. *Vet Ther* 1: 108-117.

Michel BA et al. (2005). Chondroitins 4 and 6 sulfate in osteoarthritis of the knee. *Arthritis Rheum* 52: 779-786.

Morrison LM, Enrick NL (1973). Coronary heart disease: reduction of death rate by chondroitin sulfate A. *Angiology* 24: 269-287.

Nakazawa K (1969). The short effects of chondroitin sulfates A and C on coronary atherosclerotic subjects: With reference to its anti-thrombogenic activities. *Jpn Heart J* 10: 289-96.

NOWEDA (2007) NOWEDA eG Apothekergenossenschaft Essen, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH Stuttgart: NEM-Liste 2007. Nahrungsergänzungsmittel-Verzeichnis für Deutschland. Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH Stuttgart

PDR (2001). Physician's Desk Reference for Nutritional Supplements. 1. Auflage, Thomson PDR, Montvale, USA.

Reichenbach S et al. (2007) Meta-analysis: Chondroitin for osteoarthritis of the knee or hip. *Annals of Internal Medicine* 146: 580-590.

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

Uebelhart D et al. (1998). Effects of oral Chondroitin sulfate on the progression of knee osteoarthritis: a pilot study. *Osteoarthritis Cartilage* 6 (Suppl A): 39-46.

Uebelhart D et al. (2004). Intermittent treatment of knee osteoarthritis with oral chondroitin sulfate: a one-year, randomized, double-blind, multicenter study versus placebo. *Osteoarthritis Cartilage* 12: 269-276.

Volpi N (2002) Oral bioavailability of chondroitin sulfate (Condrosul[®]) and its constituents in healthy male volunteers. *Osteoarthritis and cartilage* 10: 768-777

Yue Q-Y et al. (Internetpublikation) Concomitant use of glucosamine may potentiate the effect of warfarin. <http://www.who-umc.org/graphics/9722.pdf>