

DOI 10.17590/20181207-123833-0

## Risikobewertung von Chondroitinsulfat in Nahrungsergänzungsmitteln

Aktualisierte Stellungnahme Nr. 040/2018 des BfR vom 7. Dezember 2018<sup>1</sup>

Chondroitinsulfat ist ein natürlicher Bestandteil des Gelenkknorpels. Die Substanz ist in zahlreichen Produkten enthalten, die als Nahrungsergänzungsmittel (NEM) angeboten werden und Marktbedeutung haben. Nahrungsergänzungsmittel sind Lebensmittel. Sie sind dazu bestimmt, die allgemeine Ernährung zu ergänzen. Eine Zulassung von Chondroitinsulfat als Arzneimittel zur oralen Anwendung bei Gelenkerkrankungen besteht in Deutschland nicht. Anders als Arzneimittel unterliegen Nahrungsergänzungsmittel prinzipiell keiner Zulassung oder behördlichen Prüfung, bevor sie in Verkehr gebracht werden. Sie müssen sicher und dürfen nicht gesundheitsschädlich sein. Die Verantwortung hierfür liegt bei den Herstellern/Vertreibern der Produkte. Ihre Inhaltsstoffe sollen keine nennenswerten pharmakologischen Wirkungen haben.

Das Bundesinstitut für Risikobewertung (BfR) hat im Jahr 2007 die Verwendung von Chondroitinsulfat als Inhaltsstoff von NEM gesundheitlich bewertet. Da zwischenzeitlich eine Reihe neuerer wissenschaftlicher Publikationen zur Anwendung der Substanz beim Menschen vorliegt, hat das BfR die Bewertung aktualisiert.

Das BfR hat bei der Bewertung von Chondroitinsulfat als Inhaltsstoff von NEM Zufuhrmengen von 800-1200 mg/Tag zugrunde gelegt; zum einen da diese Zufuhrmengen in den meisten der verfügbaren Humanstudien eingesetzt wurden und zum anderen weil die vorliegenden Daten für eine Ableitung von Dosis-Wirkungs-Beziehungen hinsichtlich des Auftretens unerwünschter Wirkungen nicht ausreichend sind. Das BfR weist ausdrücklich darauf hin, dass damit keine Aussage zur möglichen pharmakologischen Wirkung verbunden ist und dass dies keine Empfehlung darstellt, solche Tageszufuhrmengen in Nahrungsergänzungsmitteln auszuschöpfen.

Vorliegende Humanstudien wurden meist mit Patientinnen und Patienten durchgeführt, die an Arthrose litten. In diesen Studien waren im Zufuhrbereich von 800-1200 Milligramm pro Tag (mg/Tag) die Häufigkeiten beobachteter unerwünschter Wirkungen (Inzidenz) meist mit denen der Placebogruppen, die die Substanz nicht erhielten, vergleichbar. Unerwünschte Wirkungen im Magen-Darm-Trakt (gastrointestinale Wirkungen), die als häufigste unerwünschte Wirkungen beobachtet wurden, traten in den Chondroitinsulfatgruppen in geringerem Umfang auf als in den Placebogruppen. Insofern besteht die Frage, inwieweit unerwünschte gastrointestinale Wirkungen, wie auch andere beobachtete unerwünschte Wirkungen der Chondroitinsulfatgruppen das übliche „Hintergrundrauschen“ unerwünschter Wirkungen des Lebensalltags in den teils länger dauernden Studien widerspiegeln oder der Chondroitinsulfatgabe zuzuschreiben sind.

Jedoch ist zu berücksichtigen, dass diese Studien meist mit Arthrosepatienten durchgeführt wurden und daher aus ethischen Gründen die zusätzliche Einnahme von Arzneimitteln wie Paracetamol und zum Teil zusätzlich von Entzündungshemmern (nicht-steroidale Antiphlogistika) erlaubt war. Diese können selbst unerwünschte Wirkungen hervorrufen oder bestimmte unerwünschte Wirkungen mildern. Daher bestehen wissenschaftliche Unsicherheiten, ob und inwieweit durch den zusätzlichen Gebrauch von Arzneimitteln die Häufigkeiten der beobachteten unerwünschten Wirkungen beeinflusst wurden und die Studienergebnisse bezüglich des Auftretens unerwünschter Wirkungen auf die Allgemeinbevölkerung (d.h. Per-

<sup>1</sup> Diese aktualisierte Stellungnahme ersetzt die Stellungnahme Nr. 031/2007 des BfR vom 15. Juni 2007

sonen, die die zusätzlich verwendeten Arzneimittel nicht oder in deutlich geringerem Umfang gebrauchen als die untersuchten Patientengruppen) bzw. auf die alleinige Chondroitinsulfatgabe übertragbar sind. Die Allgemeinbevölkerung stellt die Bezugsgruppe für die Risikobewertung von Nahrungsergänzungsmitteln dar.

Weiterhin ist gegenwärtig nicht geklärt, inwieweit 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.

Bei chondroitinsulfathaltigen, oral anzuwendenden Arzneimitteln, die in anderen europäischen Ländern mit täglichen Zufuhren von 730-1000 mg/Tag und z. T. mit Anfangsdosen bei besonders betroffenen Patienten von 1200 mg/Tag für 4-6 Wochen in Verkehr sind, werden in Fachinformationen neueren Datums, die für zwei dieser Produkte vorliegen, gastrointestinale Beschwerden (Verdauungsstörungen, Bauchschmerzen, Diarrhoe, Übelkeit) und Kopfschmerzen bzw. Schwindelgefühl als häufige unerwünschte Wirkungen aufgeführt.

Für folgende Personengruppen werden vom BfR daher diese Hinweise gegeben: Nahrungsergänzungsmittel, die Chondroitinsulfat in isolierter Form enthalten, können schwangeren oder stillenden Frauen, Kindern und Jugendlichen nicht empfohlen werden. Personen, die thrombozytenaggregationshemmende Arzneimittel einnehmen, sollten vor der Einnahme von Produkten im Zufuhrbereich von 800-1200 mg/Tag ärztlichen Rat einholen. Bei Personen, die allergisch auf Fischeiweiß reagieren, könnte bei Produkten, die isoliertes Chondroitinsulfat enthalten, das aus Haifischgewebe oder aus Geweben anderer Fische hergestellt wurde, möglicherweise ein Allergierisiko bestehen.

Nahrungsergänzungsmittel sind nicht dazu bestimmt, Krankheiten zu heilen oder zu lindern. Das BfR empfiehlt Personen, die an Arthrose-/Gelenksbeschwerden leiden, zur Klärung der tatsächlich vorliegenden Störung und des therapeutischen Vorgehens ärztlichen Rat einzuholen. Für die Wirksamkeit von Chondroitin/Chondroitinsulfat zur Aufrechterhaltung der normalen Gelenksfunktion bei der Allgemeinbevölkerung (d. h. Personen, die nicht an Arthrose-/Gelenksbeschwerden leiden) fehlen gegenwärtig nach einer Bewertung der europäischen Behörde für Lebensmittelsicherheit wissenschaftliche Belege (EFSA, 2009).

		<b>BfR-Risikoprofil:</b> Chondroitinsulfat in Nahrungsergänzungsmitteln [1] (Stellungnahme Nr. 040/2018)			
<b>A</b> Betroffen sind	Allgemeinbevölkerung 				
<b>B</b> Wahrscheinlichkeit einer gesundheitlichen Beeinträchtigung bei Zufuhr von 800-1200 mg/Tag Chondroitinsulfat in Nahrungsergänzungsmitteln	Praktisch ausgeschlossen	Unwahrscheinlich	Möglich	Wahrscheinlich	Gesichert
<b>C</b> Schwere der gesundheitlichen Beeinträchtigung bei Zufuhr von 800-1200 mg/Tag Chondroitinsulfat in Nahrungsergänzungsmitteln	Keine Beeinträchtigung	Leichte Beeinträchtigung (reversibel)	Mittelschwere Beeinträchtigung [reversibel/irreversibel]	Schwere Beeinträchtigung [reversibel/irreversibel]	
<b>D</b> Aussagekraft der vorliegenden Daten	Hoch: Die wichtigsten Daten liegen vor und sind widerspruchsfrei		Mittel: Einige wichtige Daten fehlen oder sind widersprüchlich	Gering: Zahlreiche wichtige Daten fehlen oder sind widersprüchlich	
<b>E</b> Kontrollierbarkeit durch Verbraucherinnen und Verbraucher [2]	Kontrolle nicht notwendig	Kontrollierbar durch Vorsichtsmaßnahmen	Kontrollierbar durch Verzicht	Nicht kontrollierbar	

Dunkelblau hinterlegte Felder kennzeichnen die Eigenschaften des in dieser Stellungnahme bewerteten Risikos (nähere Angaben dazu im Text der Stellungnahme Nr. 040/2018 des BfR vom 7. Dezember 2018).

**Erläuterungen**

Das Risikoprofil soll das in der BfR-Stellungnahme beschriebene Risiko visualisieren. Es ist nicht dazu gedacht, Risikovergleiche anzustellen. Das Risikoprofil sollte nur im Zusammenhang mit der Stellungnahme gelesen werden.

**Titelzeile**

[1] – Das BfR hat bei der Bewertung von Chondroitinsulfat als Inhaltsstoff von Nahrungsergänzungsmitteln Zufuhrmengen von 800- 1200 mg/Tag zugrunde gelegt. Das BfR weist ausdrücklich darauf hin, dass damit keine Aussage zur möglichen pharmakologischen Wirkung verbunden ist und dass dies keine Empfehlung darstellt, solche Tageszufuhrmengen in Nahrungsergänzungsmitteln auszuschöpfen.

**Zeile E - Kontrollierbarkeit durch Verbraucherinnen und Verbraucher**

[2] – Die Angaben in der Zeile „Kontrollierbarkeit durch Verbraucherinnen und Verbraucher“ sollen keine Empfehlung des BfR sein, sondern haben beschreibenden Charakter. Das BfR hat in seiner Stellungnahme Handlungsempfehlungen abgegeben: schwangere oder stillende Frauen, Kinder und Jugendliche sollten vom Verzehr solcher Produkte absehen; Personen, die thrombozytenaggregationshemmende Arzneimittel einnehmen, sollten ärztlichen Rat einholen; möglicherweise allergenes Potential, bei aus Fisch hergestelltem Chondroitinsulfat, für Personen, die allergisch auf Fischeiweiß reagieren.

## 1 Gegenstand der Bewertung

Chondroitinsulfat wird als Inhaltsstoff von Nahrungsergänzungsmitteln verwendet. Das Bundesinstitut für Risikobewertung (BfR) hat im Jahr 2007 die Verwendung von Chondroitinsulfat als Inhaltsstoff von Nahrungsergänzungsmitteln gesundheitlich bewertet (BfR, 2007). Da zwischenzeitlich eine Reihe neuer wissenschaftlicher Publikationen zur Anwendung der Substanz beim Menschen vorliegt, wurde die BfR-Bewertung aktualisiert.

Die vorliegende Bewertung gilt nur für chondroitinhaltige Produkte, die aufgrund ihrer Zweckbestimmung, Bewerbung und Aufmachung als Lebensmittel einzuordnen sind.

## 2 Ergebnis

Das BfR hat bei seiner Bewertung von Chondroitinsulfat als Inhaltsstoff von Nahrungsergänzungsmitteln Zufuhrmengen von 800-1200 mg/Tag zugrunde gelegt; zum einen da diese Zufuhrmengen in den meisten der verfügbaren Humanstudien eingesetzt wurden und zum anderen weil die vorliegenden Daten für eine Ableitung von Dosis-Wirkungs-Beziehungen hinsichtlich des Auftretens unerwünschter Wirkungen nicht ausreichend sind. Das BfR weist ausdrücklich darauf hin, dass dies keine Empfehlung darstellt, solche Tageszufuhrmengen in Nahrungsergänzungsmitteln auszuschöpfen.

In vorliegenden Humanstudien mit Zufuhren im Bereich von 800-1200 mg/Tag, die meist mit an Arthrosen leidenden Patienten durchgeführt wurden, war die Inzidenz beobachteter unerwünschter Wirkungen meist denen der Placebogruppe vergleichbar. Unerwünschte gastrointestinale Wirkungen, die als häufigste unerwünschte Wirkungen beobachtet wurden, traten in den Chondroitinsulfatgruppen in geringerem Umfang auf als in den Placebogruppen. Insofern besteht die Frage, inwieweit unerwünschte gastrointestinale Wirkungen, wie auch andere beobachtete unerwünschte Wirkungen das übliche Auftreten unerwünschter Wirkungen bei dieser Patientengruppe in den teils längerdauernden Studien widerspiegeln („Hintergrundrauschen“ unerwünschter Wirkungen des Lebensalltags) oder der Chondroitingabe zuzuschreiben sind. Allerdings ist zu berücksichtigen, dass diese Studien zumeist mit Arthrosepatienten durchgeführt wurden und daher in den Verum- und in den Placebogruppen die zusätzliche Einnahme von Arzneimitteln wie Paracetamol und z. T. zusätzlich von nicht-steroidalen Antiphlogistika erlaubt war, die selbst unerwünschte Wirkungen hervorrufen können sowie auch bestimmte unerwünschte Wirkungen mildern können.

Insofern bestehen wissenschaftliche Unsicherheiten, inwieweit Ergebnisse dieser Studien bezüglich des Auftretens unerwünschter Wirkungen auf die alleinige Gabe von Chondroitinsulfat bzw. auf die Allgemeinbevölkerung (d.h. Personen, die die o. g. Arzneimittel nicht oder in deutlich geringerem Umfang gebrauchen als die untersuchten Patientenkollektive) übertragbar sind. Die Allgemeinbevölkerung stellt die Bezugsgruppe für die Risikobewertung von Nahrungsergänzungsmitteln dar.

Weiterhin ist gegenwärtig nicht geklärt, inwieweit Chondroitinsulfatpräparate 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.

Bei chondroitinsulfathaltigen, oral anzuwendenden Arzneimitteln, die in anderen europäischen Ländern mit täglichen Zufuhren von 730-1000 mg/Tag und z. T. mit Anfangsdosen bei

besonders betroffenen Patienten von 1200 mg/Tag für 4-6 Wochen in Verkehr sind, werden in Fachinformationen neueren Datums, die für zwei dieser Medikamente vorliegen, je nach Arzneimittel in etwas unterschiedlicher Ausprägung, gastrointestinale Beschwerden (Verdauungsstörungen, Bauchschmerzen, Diarrhoe, Übelkeit) und Kopfschmerzen bzw. Schwindelgefühl als häufige unerwünschte Wirkungen genannt (Arzneimittel-Kompodium der Schweiz/Pierre Fabre Pharma AG, 2018; Arzneimittel-Kompodium der Schweiz/IBSA Institut Biochimique SA, 2018). Zur Frage, inwieweit diese Angaben auf einen Vergleich beobachteter Inzidenzen in den Verum- und Placebogruppen durchgeführter klinischer Studien beruhen oder auf eine andere Vorgehensweise basieren, liegen dem BfR keine Informationen vor.

Das BfR gibt für folgende Personengruppen diese Hinweise:

Nahrungsergänzungsmittel, die Chondroitinsulfat in isolierter Form enthalten, können schwangeren oder stillenden Frauen, Kindern und Jugendlichen nicht empfohlen werden. Personen, die thrombozytenaggregationshemmende Arzneimittel einnehmen, sollten vor der Einnahme von Produkten im Zufuhrbereich von 800-1200 mg/Tag ärztlichen Rat einholen. Bei Personen, die allergisch auf Fischeiweiß reagieren, könnte bei Produkten, die isoliertes Chondroitinsulfat enthalten, das aus Haifischgewebe oder aus Geweben anderer Fische hergestellt wurde, möglicherweise noch ein Allergierisiko bestehen.

Darüber hinaus gehende differenzierte Aussagen zur Bewertung von täglichen Zufuhrmengen an isoliertem Chondroitinsulfat als Nahrungsergänzungsmittel, die den Bereich von 800-1200 mg Chondroitinsulfat/Tag überschreiten oder die unterhalb dieses Bereichs liegen, sind mangels ausreichender wissenschaftlicher Daten gegenwärtig nicht möglich.

### 3 Begründung

#### 3.1 Agens

Chondroitinsulfate sind Polysaccharide, die zur Gruppe der Glycosaminoglycane zählen. Sie sind u. a. als Bausteine der Proteoglycane natürliche Bestandteile von Knorpelgewebe. Möglicherweise sind Chondroitinsulfatketten auch bei der Entwicklung des zentralen Nervensystems oder bei der Wundheilung beteiligt. Chondroitinsulfate sind Makromoleküle, bestehend aus einer unterschiedlichen Anzahl sich wiederholender Heterodimere aus  $\beta$ -D-Glucuronsäure und N-Acetyl- $\beta$ -D-Galactosamin, die an verschiedenen Positionen sulfatiert sind; bei Chondroitin-4-sulfat (hauptsächlich) an Position 4 des N-Acetyl- $\beta$ -D-Galactosamins, bei Chondroitin-6-sulfat (hauptsächlich) an Position 6 (auch an Position 2 der Glucuronsäure und sehr selten an dessen Position 3 kann eine Sulfatierung erfolgen). Allerdings wird die Sulfatierungsposition in der Polysaccharidkette nicht durchgängig eingehalten, so dass auch die jeweils andere Sulfatierungsposition in unterschiedlichen Anteilen vorkommen kann, ebenso wie unsulfatierte Heterodimere oder auch solche mit mehreren Sulfatresten. Chondroitinsulfate können je nach Ursprung unterschiedliche Kettenlängen ( $M_r$ : 5000-50 000) oder Sulfatierungsgrade aufweisen, wodurch ihre biologischen Eigenschaften wesentlich beeinflusst werden. Dermatansulfat stellt ein Isomer der Chondroitinsulfate dar. Es enthält außer  $\beta$ -D-Glucuronsäure die durch Epimerisierung entstandene  $\alpha$ -L-Iduronsäure und N-Acetyl- $\beta$ -D-Galactosamin, das hauptsächlich an Position 4 sulfatiert ist (Römpf online, 2012; Volpi, 2009; 2014).

Chondroitinsulfat wird aus Knorpeln von Rindern, Schweinen, Geflügel oder aus Meerestieren, z. B. Haifisch, hergestellt (sowie in bestimmten Ländern durch bakterielle Synthese mit chemischer Modifikation; hier nicht Gegenstand der Bewertung). Je nach Ausgangsmaterial und Herstellungsprozess kann dabei der Sulfatierungsgrad, die prozentuale Verteilung der Sulfatie-

rungspositionen<sup>2</sup>, die Molekulargewichtsverteilung der Chondroitinsulfatketten oder die Produktreinheit variieren (Volpi, 2009; 2014). Verbindliche Spezifikationen für Chondroitinsulfat, das hierzulande in Nahrungsergänzungsmitteln verwendet wird, bestehen nicht. Für den US-amerikanischen Markt sind für das Natriumsalz des Chondroitinsulfats (Natrium-Chondroitinsulfat), gewonnen aus Rinder-, Schweine- oder Hühnerknorpel, Spezifikationen<sup>3</sup> festgelegt (US Pharmacopeial Convention, 2015). In Europa bestehen für Natrium-Chondroitinsulfat, das zu arzneilichen Zwecken verwendet und aus Knorpeln von Tieren terrestrischen oder maritimen Ursprungs (die für die menschliche Ernährung geeignet sind) hergestellt wird, Reinheitsanforderungen<sup>4</sup> (European Directorate for Quality of Medicines and Healthcare, 2017).

Bei aus Fisch hergestelltem Chondroitinsulfat ist zu berücksichtigen, dass möglicherweise ein allergenes Potential bestehen könnte. Fische und daraus gewonnene Erzeugnisse sind in der Anlage II der Lebensmittel-Informationsverordnung unter den Stoffen oder Erzeugnissen aufgeführt, die Allergien oder Unverträglichkeiten auslösen können.

Orale Zufuhren der Substanz wurden in wissenschaftlichen Untersuchungen vor allem bei degenerativen Gelenkerkrankungen (Arthrosen) angewandt. In Deutschland besteht keine Zulassung von Chondroitinsulfat als Arzneimittel zur oralen Anwendung bei Gelenkerkrankungen.

### 3.2 Metabolismus und Exposition

Chondroitinsulfate sind in geringen Mengen übliche Bestandteile des Blutplasmas. Bei der oralen Zufuhr von Chondroitinsulfat werden die Makromoleküle z. T. hydrolysiert und in etwas geringerem Umfang auch desulfatiert, wobei unterschiedliche Folgeprodukte mit einer weiten Molekulargewichtsverteilung entstehen (Conte et al., 1991; 1995; Volpi, 2002; Verbruggen et al., 2002).

Informationen, inwieweit oder in welchem Umfang Chondroitinsulfat als Bestandteil der üblichen Ernährung (z. B. als Bestandteile von verarbeitetem Knorpelgewebe) aufgenommen wird, liegen nicht vor. In Deutschland sind nach vorliegenden Informationen Nahrungsergänzungsmittel mit Tageszufuhren von bis zu 1200 mg Chondroitinsulfat in Verkehr. Häufig wird Chondroitinsulfat mit Glucosamin kombiniert (MinaerBa-Mikronährstoff-Produktdatenbank, 2017).

### 3.3 Gefährdungspotential

#### 3.3.1. Bewertungen durch wissenschaftliche Gremien oder staatliche Behörden

Chondroitinsulfat und Natriumchondroitinsulfat werden in einzelnen europäischen Ländern als orale Arzneimittel zur Behandlung von Arthrosen/Polyarthrosen bzw. zur symptomatischen Behandlung bei Osteoarthrosen angewandt. Bei vorliegenden Fachinformationen zu drei Arzneimitteln werden Dosen von 730-1000 mg Chondroitinsulfat/Tag genannt, wobei in einem Fall angegeben wird, dass bei Patienten mit erheblichen Entzündungssymptomen zu Behandlungsbeginn 1200 mg/Tag für 4-6 Wochen verabreicht werden können mit anschlie-

<sup>2</sup> Bei Chondroitinsulfat, das aus Haifischknorpel gewonnen wird, überwiegt der Anteil der Sulfatierung an Position 6 gegenüber der Position 4, während bei Chondroitin aus der Trachea von Rindern, Schweinen und Hühnern die Sulfatierung an Position 4 tierartsspezifisch in unterschiedlichem Ausmaß überwiegt (Conte, 2009).

<sup>3</sup> Unter anderem: Gehalt an Chondroitinsulfat; 90,0-105,0 % bezogen auf die Trockenmasse, Proteingehalt: ≤ 6 %; Chlorid: ≤ 0,05 %; (freies) Sulfat: ≤ 0,24 %.

<sup>4</sup> Unter anderem: Gehalt an Chondroitinsulfat: 95-105 % bezogen auf die Trockenmasse, Proteingehalt: ≤ 3 %; Chloride ≤ 0,05 %

ßenden Gaben von 800 mg/Tag. Bezüglich des Auftretens unerwünschter Wirkungen liegt zu einem Arzneimittel die Information vor, dass selten Übelkeit und Magendarmstörungen und sehr selten Ödeme auftreten können. Bei zwei weiteren Arzneimitteln mit neueren Fachinformationsangaben werden in einem Fall Verdauungsstörungen, Bauchschmerzen und Kopfschmerzen als häufige unerwünschte Wirkungen (Häufigkeit:  $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), Übelkeit, Obstipation, Schwindelgefühl und Hautausschlag als gelegentliche unerwünschte Wirkungen (Häufigkeit:  $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ) und Ödeme und/oder Wasserretentionen bei Patienten mit Nieren- und/oder Herzinsuffizienz als seltene unerwünschte Wirkungen (Häufigkeit:  $\geq 1/10000$ ,  $< 1/1000$ ) genannt. Im anderen Fall werden Bauchschmerzen, Diarrhoe, Übelkeit und Schwindelgefühl als häufige, Urtikaria, Pruritus, Gesichtssödem als gelegentliche bzw. Erbrechen, Angioödem und Erythem als seltene unerwünschte Wirkungen aufgeführt. Die Angaben zu diesen beiden Arzneimitteln beruhen auf mit ihnen jeweils durchgeführten klinischen Studien, wobei bei einem der Arzneimittel Angaben zu gelegentlichen und selten auftretenden unerwünschten Wirkungen auf Pharmakovigilanz-Daten beruhen.

Bezüglich Kindern und Jugendlichen wird angegeben, dass über die Anwendung bei diesen Personengruppen keine Erfahrungen oder Daten zur Wirksamkeit und Verträglichkeit vorliegen. Hinsichtlich Schwangerschaft und Stillzeit liegen die Angaben vor, dass keine klinischen Daten bzw. hinreichenden Daten zur Anwendung bei Schwangeren vorliegen, ebenso hinsichtlich der Stillzeit, dass nicht bekannt ist, ob Chondroitinsulfat oder seine Metabolite in die Muttermilch übergehen oder dass Informationen zur Sicherheit bei Neugeborenen nicht vorliegen (Arzneimittel-Kompendium der Schweiz/Pierre Fabre Pharma AG, 2018; Arzneimittel-Kompendium der Schweiz/IBSA Institut Biochimique SA, 2018; Bioiberica, 2009).

Von kanadischen Behörden werden für die Verwendung von Chondroitinsulfat als Inhaltsstoff sogenannter „Natural Health Products“ mit verschiedenen Zweckbestimmungen<sup>5</sup> Tagesdosen von 800-1200 mg/Tag genannt. Um positive Effekte zu bewirken, soll die Einnahme mindestens 3 Monate erfolgen. Für diese Anwendung werden keine Kontraindikationen oder bekannte unerwünschte Wirkungen aufgeführt. Die Produkte sind mit Hinweisen zu versehen, dass schwangere und stillende Frauen vor Einnahmebeginn einen Arzt befragen sollten. Ebenso soll bei Verschlimmerung der (osteoarthrotischen) Symptome ein Arzt konsultiert werden (Health Canada, 2008).

Zur Verwendung von Chondroitinsulfat in Nahrungsergänzungsmitteln liegt die Information vor, dass in Italien der Zusatz von bis 500 mg Chondroitinsulfat pro Tagesverzehrmenge erlaubt ist (Ministero della Salute, 2017).

Die US-amerikanische Food and Drug Administration (FDA) hatte in einem Antwortschreiben keine Fragen zu einer GRAS<sup>6</sup>-Notifizierung für die Verwendung von aus *Escherichia coli* hergestelltem Chondroitinsulfat in verschiedenen Lebensmitteln. Die aus der vorgesehenen Verwendung resultierende Zufuhr wurde im Mittel auf ca. 590 und für die 90. Zufuhrperzentile auf ca. 1190 mg Chondroitinsulfat pro Tag und Person geschätzt (FDA, 2017).

Im Hinblick auf bei Lebensmitteln zulässige gesundheitsbezogene (Werbe)Angaben („health claims“), die nach Artikel 13 (1) der Verordnung (EC) Nr. 1924/2006 beantragt wurden, stellte die EFSA fest, dass in Bezug auf die Allgemeinbevölkerung eine Ursache-Wirkungsbeziehung zwischen dem Verzehr von Chondroitin/Chondroitinsulfat und der Aufrechterhaltung normaler Gelenke (im Sinne von Gelenksgesundheit bzw. Gelenksgesundheit

<sup>5</sup> A) Helps to relieve joint pain associated with osteoarthritis (Hilft Gelenkschmerzen, die mit Arthrosen assoziiert sind, zu lindern).  
B) Helps to relieve pain associated with osteoarthritis of the knee (Hilft Schmerzen, die mit Kniegelenksarthrosen assoziiert sind, zu lindern).

<sup>6</sup> GRAS = Generally Recognized As Safe.

und -beweglichkeit) wissenschaftlich nicht belegt ist. Die Allgemeinbevölkerung (d. h. Personen, die nicht an Arthrose-/Gelenksbeschwerden leiden) wurde als Zielpopulation für derartige gesundheitsbezogene Angaben angesehen. Die Behörde wies darauf hin, dass alle vorgelegten Humanstudien zur Wirkung von Chondroitin/-sulfat auf die Gelenksgesundheit mit Patienten durchgeführt wurden, die an Osteoarthrose litten und, dass keine Beweise dafür vorgelegt wurden, dass diese Personengruppe hinsichtlich des Zustands des Gelenkgewebes für die Allgemeinbevölkerung repräsentativ ist bzw. dass die bei diesen Patienten in Bezug auf die Krankheitssymptome (Verschleiß des Gelenkknorpels, reduzierte Gelenkmobilität) erzielten Studienergebnisse übertragbar sind auf die Aufrechterhaltung normaler Gelenke bei der Allgemeinbevölkerung (EFSA, 2009).

### 3.3.2. Informationen aus publizierten Humanstudien

Aus Untersuchungen zur arzneilichen Anwendung von Chondroitinsulfat (CS), die meist mit Zufuhren von 800 oder 1200 mg/Tag durchgeführt wurden, liegen neben Studien mit kürzeren Studiendauern mehrere wissenschaftliche Publikationen mit Gaben über Zeiträume von 24 Wochen bzw. 6 Monaten bis zu 3 Jahren vor (*1200 mg/Tag und 3 Jahre Dauer*: Verbruggen et al., 2002; *1200 mg/Tag und 2 Jahre Dauer*: Sawitzke et al., 2010, Pelletier et al., 2016; *1200 mg/Tag und 6 Monate Dauer*: Clegg et al., 2006<sup>7</sup>, Yue et al., 2012, Pavelka et al., 2010, Fardellone et al., 2013<sup>8</sup>; *1000 mg/Tag und 24 Wochen oder 48 Wochen Dauer*: Mazieres et al., 2007, Railhac et al., 2012; *800 mg/Tag und 2 Jahre Dauer*: Fransen et al., 2015, Kahan et al., 2009, Michel et al., 2005; *800 mg/Tag und 1 Jahr Dauer*: Uebelhart et al., 1998; *800 mg/Tag und 6 Monate Dauer*: Reginster et al., 2017, Gabay et al., 2011, Wildi et al., 2011, Bucsi et al., 1998). Die genannten Studien wurden meist mit an Arthrose leidenden Patienten durchgeführt. Sie schlossen teilweise eine zusätzliche Patientengruppe ein, die die Substanz in Kombination mit Glucosamin erhielt. Die angeführten Publikationen enthalten jedoch zum Teil nur unvollständige oder auch keine Informationen zum Auftreten unerwünschter Wirkungen und klinische Laborparameter werden häufig nicht systematisch berichtet.

Bei Gabe von 2000 mg Chondroitinsulfat/Tag (Dauer: 3 Monate;  $n_{(CS)}$ : 58) war während der Behandlungsperiode eine vergleichbare Anzahl an Patienten der Chondroitin (CS)- und Placebogruppe (PI) von unerwünschten Wirkungen betroffen (CS: 7; PI: 9), wobei unter Chondroitingabe zwei Fälle von Konstipation und in einen Fall ein Lidödem auftrat (Mazières et al., 1992). Beobachtete Fälle von Magenleiden (CS: 3, PI: 5) könnten zumindest teilweise durch die erlaubte Verwendung nichtsteroidaler Antiphlogistika als „Notfallmedikation“ bedingt sein.

Aus 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 Celecoxib (200 mg/Tag) und von Placebo bei Kniegelenksarthrose über die Dauer von 2 Jahren untersucht wurde (ca. 120-140 Patienten pro Behandlungsgruppe), liegt die alle Interventionsgruppen umfassende Information vor, dass beobachtete unerwünschte Wirkungen, die sich statistisch signifikant von der Placebogruppe unterschieden, milder Natur waren und zwischen den Behandlungsgruppen gleich verteilt waren. Insgesamt wurden 84 schwerwiegende unerwünschte Wirkungen (Serious Adverse Events (SAE)) bei 64 Patienten beobachtet. Fünf SAEs wurden als möglicherweise substanzbedingt eingestuft, wobei keine unter alleiniger Chondroitingabe auftrat (1 Fall von Herzinfarkt bei kombinierter Gaben von Chondroitinsulfat mit Glucosamin,

<sup>7</sup> Studiendauer hier 24 Wochen.

<sup>8</sup> Es wurden zwei Präparate mit einer Dosierung von 1200 bzw. 1000 mg/Tag angewandt.

1 Fall von koronarer Angioplastik unter Placebo, 3 unterschiedliche Fälle unter Celecoxib (Sawitzke et al., 2010)<sup>9</sup>.

In einer weiteren Studie mit Gabe von 1200 mg Chondroitinsulfat/Tag über 2 Jahre im Vergleich zur Gabe von 200 mg Celecoxib (Cel)/Tag an Patienten mit Kniegelenksarthrose (n: 97 je Gruppe) berichteten 80,4 % der Patienten der Chondroitin- und 81,4 % der Patienten der Celecoxibgruppe das Auftreten mindestens einer unerwünschten Wirkung. Die häufigsten unerwünschten Wirkungen betrafen muskuloskeletale und Bindegewebsstörungen (CS: 72; Cel: 59), wie Arthralgien (CS: 19; Cel: 14), Rückenschmerzen (CS: 17; Cel: 5), Schmerzen in den Extremitäten (CS: 6; Cel: 8) sowie Infektionen (nicht als unerwünschte Wirkungen der getesteten Substanzen einzustufen), gefolgt von gastrointestinalen Störungen (CS: 37; Cel: 44), wie Dyspepsien (je 12 unerwünschte Wirkungen in beiden Gruppen) und gastrointestinalen Reflux (je 5 unerwünschte Wirkungen in beiden Gruppen) sowie Störungen des Nervensystems (CS: 21; Cel: 22), wie Kopfschmerzen (CS: 15; Cel: 10). Vaskuläre Störungen (CS: 7; Cel: 5) betrafen vor allem Bluthochdruck, Varikosen und Geschwüre (Pelletier et al., 2016). Es ist hierbei zu berücksichtigen, dass diese Studie keine Placebogruppe, d.h. keine adäquate Vergleichsgruppe für die hier anstehende Fragestellung, umfasste.

Bei der Untersuchung unterschiedlicher Dosierungsschemata mit Gaben von 1x1200 oder 3x400 mg Chondroitinsulfat/Tag (aus Fisch) im Vergleich zu Placebo (3 Monate, ca. 40 Probanden je Gruppe) wurden gastrointestinale Störungen als häufigste unerwünschte Wirkungen berichtet, die bei beiden Dosierungsschemata jedoch in geringerem Umfang als in der Placebogruppe auftraten (CS<sub>1200</sub>: 4; CS<sub>3x400</sub>: 7; PI: 10). Gleiches traf für unerwünschte Hautmanifestationen (Jucken, juckende Hauteruptionen) zu (CS<sub>1200</sub>: 1; CS<sub>3x400</sub>: 1; PI: 2). Unter Chondroitingabe wurde ein Fall eines Fußgelenködems beobachtet (Bourgeois et al., 1998).

Bei Gabe von 1000 mg/Tag über 48 Wochen an Patienten mit Kniegelenksarthrose berichteten 18 von 25 Verum- (72 %) und 13 von 23 Placebopatienten (56 %) unerwünschte Wirkungen. Wie bei einer solchen Population zu erwarten, stellten muskuloskeletale und Bindegewebsbeschwerden die häufigsten unerwünschten Wirkungen dar, die von 40 % der Verum- und 17 % der Placebopatienten berichtet wurden, gefolgt von Infektionen, die von 24 % bzw. 39 % der Patienten berichtet wurden und gastrointestinales Beschwerden, von 20 % der Verum- und 22 % der Placebopatienten berichtet. Bei zwei Patienten der Verum- und einem der Placebogruppe wurden die unerwünschten Wirkungen von den Studienautoren als möglicherweise oder wahrscheinlich substanzbedingt eingestuft (Railhac et al., 2012). In einer weiteren Studie mit Gabe von 1000 mg/Tag über 24 Wochen (n<sub>(CS)</sub> = 153 Personen) berichteten je 49 % Patienten der Verum- bzw. Placebogruppe unerwünschte Wirkungen. 18 unerwünschte Wirkungen bei 14 Patienten der Verumgruppe und 20 unerwünschte Wirkungen bei 16 Placebopatienten wurden als möglicherweise oder wahrscheinlich behandlungsbedingt eingestuft, wobei in beiden Gruppen 50 % dieser unerwünschten Wirkungen gastrointestinale Wirkungen umfassten (Dyspepsie, Übelkeit, Erbrechen, Bauchschmerzen, Durchfall). 13 Patienten der Verum- und 8 Patienten der Placebogruppe beendeten die Studie wegen unerwünschter Wirkungen vorzeitig (Mazieres et al., 2007).

Bei Gabe von 800 mg Chondroitinsulfat (aus Fisch) über zwei Jahre an Patienten mit Kniegelenksarthrose (n: je 150 pro Gruppe) wurden als häufigste unerwünschte Wirkungen Infektionen der oberen Luftwege (CS: 44 Fälle; PI: 46), Kopfschmerzen (CS: 11; PI: 14), Bauch-

<sup>9</sup> Aus einer früheren Auswertung dieser Studie nach 24-wöchiger Gabe der Substanzen, die noch ca. 300 Personen pro Behandlungsgruppe umfasste, liegt die Information vor, dass die beobachteten unerwünschten Wirkungen im Allgemeinen mild und gleichmäßig zwischen den Behandlungsgruppen verteilt waren, wobei die Chondroitin-Gruppe die höchste Inzidenz an Beschwerden muskuloskeletaler Art und des Bindegewebes und die niedrigste im Hinblick auf Erbrechen aufwies (Clegg et al., 2006).

schmerzen (CS: 6; PI: 17), Allergien (CS: 9; PI: 9), Herzprobleme (CS: 9; PI: 8) und Harnwegsinfekte (CS: 8; PI: 7) beobachtet, wobei kein statistisch signifikanter Unterschied zur Placebogruppe bestand. Unerwünschte Wirkungen führten in beiden Gruppen bei je 9 Personen zu Studienabbrüchen. Zwei unerwünschte Wirkungen (je ein Fall von Bauchschmerzen bzw. Übelkeit) wurde der Chondroitingabe zugeschrieben. Die anderen wurden als nicht durch die Studienmedikation bedingt angesehen und wurden von den Autoren am wahrscheinlichsten der angewandten Begleitmedikation zugeschrieben (Michel et al., 2005). Aus einer weiteren Placebo-kontrollierten Studie mit Gabe von 800 mg/Tag (bovinen Ursprungs) über 2 Jahre ( $n_{(CS)} = 309$ ) liegt die Information vor, dass bezüglich des Auftretens unerwünschter Wirkungen, die meist vorübergehender und leichter Natur waren, kein signifikanter Unterschied zwischen der Chondroitin- und Placebogruppe bestand. Gastrointestinale adverse Effekte waren die häufigsten unerwünschten Wirkungen (6 % in der CS-Gruppe, 5,9 % in der Placebogruppe). Das Auftreten unerwünschter Wirkungen war bei 16 Patienten der Chondroitin- und bei 17 Patienten der Placebogruppe ursächlich für vorzeitige Studienabbrüche. Bei Routinelaboruntersuchungen wurden in beiden Gruppen keine signifikanten Abnormalitäten beobachtet, ohne dass weiteren detaillierte Angabe dazu vorliegen (Kahan et al., 2009). Bei Gabe von 800 mg Chondroitinsulfat/Tag (bovinen Ursprungs) über 6 Monate ( $n_{(CS)} = 35$  Personen) wurden als häufigste unerwünschte Wirkungen muskuloskelettale Effekte (CS: 13, PI: 12), Infektionen (CS: 12, PI: 6), gastrointestinale Effekte (CS: 7; PI: 7) und Hauteffekte (CS: 8; PI: 0) beobachtet (Wildi et al., 2011).

Bei der Untersuchung unterschiedlicher Chondroitin-Zufuhrmengen von 200, 800 und 1200 mg Chondroitinsulfat/Tag gegenüber Placebo (90 Tage;  $n=35$  je Gruppe) wurden bezüglich des Auftretens unerwünschter Wirkungen keine Unterschiede zwischen den Chondroitin- und der Placebogruppe und keine Dosisabhängigkeit unerwünschter Effekte beobachtet. Ein Patient der 200 mg Chondroitin-Gruppe berichtete leichte Oberbauchschmerzen und 3 Patienten der Placebogruppe leichte Übelkeit, Magenschmerzen oder Verdauungsprobleme (Pavelka et al., 1999).

In einer neueren Meta-Analyse, die sich mit der Wirksamkeit von Chondroitinsulfat bei Gelenksarthrosen befasste, wurde bei den dort ausgewerteten Studien mit alleiniger Chondroitingabe (Dosis  $\geq 800$  mg/Tag) im Vergleich zur Placebogabe kein statistisch signifikanter Unterschied beobachtet hinsichtlich der (Gesamt-)Anzahl unerwünschter Wirkungen (RR: 0,96; 95 % CI: 0,78-1,18;  $P=0,69$ ), wie auch bei differenzierter Betrachtung von gastrointestinalen unerwünschten Wirkungen (RR: 0,68; 95 % CI: 0,45-1,04;  $P=0,07$ ) und sogenannten „anderen“ unerwünschten Wirkungen<sup>10</sup> (RR: 0,95; 95 % CI: 0,79-1,15;  $P=0,66$ ). Bei kombinierter Betrachtung von Kurz- (<6 Monate) und Langzeitstudien ( $\geq 6$  Monate) war die Anzahl vorzeitiger Studienabbrüche wegen unerwünschter Wirkungen in der Chondroitin-Gruppe etwas höher als in der Placebogruppe (RR 1,08; 95 % CI: 0,74-1,57), wobei der Unterschied statistisch nicht signifikant war. Die Chondroitingabe war bei kombinierter Betrachtung von Lang- und Kurzzeitstudien mit einem statistisch signifikant erniedrigten Risiko für das Auftreten schwerwiegender unerwünschter Wirkungen assoziiert (RR: 0,40; 95 % CI: 0,19-0,82). Bei diesen Auswertungen wurde der Frage, inwieweit beobachtete unerwünschte Wirkungen dosisabhängig auftraten, nicht nachgegangen (Singh et al., 2015).

Neben den genannten Untersuchungen mit Arthrose-Patienten liegt eine ältere Langzeitstudie vor mit Patienten ( $n=60$ ) mit koronarer Herzkrankheit, die bereits einen Herzinfarkt erlitten hatten und/oder an chronischer Angina pectoris litten. Die Studiendauer betrug 6 Jahre. Die Patienten erhielten für 3 Monate 10 g/Tag eines speziell hergestellten Chondroitinsulfats

<sup>10</sup> = unerwünschte Wirkungen außer gastrointestinalen, hämatologischen oder kardialen unerwünschten Wirkungen.

(Chondroitinsulfat A), 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 eine im Vergleich zur Placebogruppe geringere Anzahl an Todesfällen beobachtet (4 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 wurden keine der Studienmedikation zuzuschreibenden Abweichungen bei den untersuchten Laborparametern beobachtet. Es wird jedoch auch berichtet, dass bei Gabe von 10 g Chondroitinsulfat/Tag bei Angina pectoris-Patienten in *in-vitro*-Untersuchungen eine Verlängerung der bei dieser Patientengruppe (möglicherweise krankheitsbedingt) verkürzten Thrombusbildungszeit<sup>11</sup> beobachtet wurde. Allerdings schloss diese Untersuchung keine Placebokontrollgruppe ein (Morrison and Enrick, 1973).

Insgesamt wurden in vorliegenden Interventionsstudien mit Chondroitinsulfat, die meist mit Zufuhren von 800-1200 mg/Tag durchgeführt wurden, in erster Linie gastrointestinale unerwünschte Wirkungen beobachtet, weiterhin muskuloskeletale/Bindegewebsbeschwerden, Kopfschmerzen oder unerwünschte Hauteffekte, wobei die Inzidenz dieser unerwünschten Wirkungen mit der der Placebogruppe vergleichbar war und zum Teil niedriger als in der Placebogruppe war (z. B. gastrointestinale unerwünschte Wirkungen, Kopfschmerzen). Es ist allerdings zu berücksichtigen, dass diese Studien meist mit Arthrosepatienten durchgeführt wurden und daher aus ethischen Gründen die zusätzliche Einnahme von Paracetamol und z.T. zusätzlich auch von nicht-steroidalen Antiphlogistika als „Notfallmedikation“ erlaubt war. Diese Arzneimittel können einerseits selbst bestimmte unerwünschte Wirkungen hervorrufen, andererseits können sie die Inzidenz bestimmter beobachteter unerwünschter Wirkungen senken (z. B. durch ihre analgetische Wirkung). Hierdurch können sie möglicherweise die Inzidenz beobachteter unerwünschter Wirkungen in diesen Studien sowohl in der Verum- wie auch in der Placebogruppe beeinflussen. Insofern bestehen wissenschaftliche Unsicherheiten, inwieweit die Ergebnisse dieser Studien bezüglich des Auftretens unerwünschter Wirkungen auf die alleinige Gabe von Chondroitinsulfat übertragbar sind oder inwieweit die in den Placebogruppen beobachteten Inzidenzen, die als Vergleichsmaßstab für die unter Chondroitingabe beobachteten unerwünschten Wirkungen herangezogen werden, tatsächlich die Inzidenzen ohne Gabe von Chondroitin oder weiteren Arzneimitteln widerspiegeln. Insofern bestehen wissenschaftliche Unsicherheiten, inwieweit diese Studienergebnisse auf die Allgemeinbevölkerung übertragbar sind. Weiterhin ist unklar, inwieweit 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.

### 3.3.3. Informationen aus anderen Quellen und Einzelfallberichten

- Bei einem chondroitinhaltigen Arzneimittel wird angegeben, dass in Humanstudien wie auch im Rahmen der systematischen Überwachung der Sicherheit des Fertigarzneimittels (Pharmakovigilanzüberwachung) bei der empfohlenen Dosierung<sup>12</sup> keine Auswirkungen auf der Ebene der Thrombozyten beobachtet wurde, dass allerdings in Tierstudien mit deutlich höheren Zufuhrmengen (50 mg/kg Körpergewicht, entsprechend 4 g/Tag bei Menschen) eine mögliche leichte Blutgerinnungshemmung (Thrombozytenaggregationshemmung) beobachtet wurde und daher dies bei der gleichzeitigen

<sup>11</sup> Zeit bis zur Bildung eines Blutgerinnsels in einem Testverfahren.

<sup>12</sup> Dosierung des Arzneimittels: 800 mg/Tag; bei Patienten mit signifikanten Entzündungssymptomen während der ersten 4-6 Wochen auch 1200 mg/Tag.

Gabe mit Arzneimitteln, die thrombozytenaggregationshemmende Wirkungen aufweisen (Acetylsalicylsäure, Dipyridamol, Clopidrogel, Ditazol, Triflusal, Ticlopidin) berücksichtigt wird. Weitere Informationen hierzu liegen nicht vor (Bioiberica S.A., 2009).

- Für Produkte, die Kombinationen von Chondroitinsulfat mit Glucosamin und z. T. weiteren Substanz enthalten, liegen einzelne Berichte über Verdachtsfälle von Leberschädigungen vor (von Felden et al., 2013; ANSES, 2015). Inwieweit ein Kausalzusammenhang mit der Einnahme der Produkte oder bestimmten Inhaltsstoffen besteht, ist gegenwärtig nicht abschließend beurteilbar.

#### 3.3.4. Kinder und Jugendliche

Adäquate, veröffentlichte wissenschaftliche Daten zur gesundheitlichen Bewertung von Chondroitinsulfatzufuhren bei Kindern und Jugendlichen liegen nicht vor. Auch aus der arzneilichen Anwendung der Substanz liegt die Information vor, dass zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen bisher keine wissenschaftlichen Daten oder Erfahrungen vorliegen (Bioiberica, 2009; Arzneimittel-Kompendium der Schweiz/Pierre Fabre Pharma AG, 2018; Arzneimittel-Kompendium der Schweiz/IBSA Institut Biochimique SA, 2018).

#### 3.3.5. Schwangere und stillende Frauen

Neben einer Interventionsstudie, in der ein Eisen-Chondroitinschwefelsäure-Komplex (Chondroitinsulfat-Dosierung nicht angegeben) als Eisenquelle bei einer kleinen Gruppe schwangerer Frauen angewandt wurde (Fochi et al., 1985), konnte keine weitere Interventionsstudie mit isolierten Chondroitingaben bei Schwangeren oder Stillenden identifiziert werden. Auch aus der arzneilichen Anwendung der Substanz liegt die Information vor, dass keine klinischen Daten bzw. hinreichenden Daten zur Anwendung oraler Chondroitingaben bei Schwangeren vorliegen (Bioiberica, 2009; Arzneimittel-Kompendium der Schweiz/Pierre Fabre Pharma AG, 2018; Arzneimittel-Kompendium der Schweiz/IBSA Institute Biochimique SA, 2018); gleiches gilt bezüglich Stillenden hinsichtlich des Übergangs von Chondroitinsulfat und seiner Metabolite in die Muttermilch bzw. der Sicherheit bei Neugeborenen (Bioiberica, 2009; Arzneimittel-Kompendium der Schweiz/Pierre Fabre Pharma AG, 2018). Insgesamt liegen keine adäquaten Daten für eine gesundheitliche Bewertung von Chondroitingaben bei schwangeren und stillenden Frauen vor.

#### 3.3.6. Weitere Aspekte

Chondroitinsulfat wird zum Teil aus Haifischknorpel oder aus Geweben von anderen Fischen gewonnen. Verbindliche Spezifikationen für Chondroitinsulfat, das in Nahrungsergänzungsmitteln verwendet wird, liegen bisher nicht vor. Es besteht die Möglichkeit, dass aus diesen Ausgangsmaterialien hergestelltes Chondroitinsulfat noch entsprechende Allergene enthalten und bei Personen mit Fischeiweiß-Allergie allergische Reaktionen auslösen könnte.

### 4. Risikocharakterisierung

Zur oralen Anwendung von Chondroitinsulfat am Menschen liegt eine Reihe wissenschaftlicher Untersuchungen vor allem an Patienten, die an Arthrosen litten, vor. Die dabei angewandten Zufuhren lagen meist im Bereich von 800-1200 mg Chondroitinsulfat/Tag. Daher und weil die vorliegenden wissenschaftlichen Daten für eine Ableitung einer Dosis-Wirkungsbeziehung bezüglich des Auftretens unerwünschter Wirkungen nicht ausreichen, werden bei der hier vorliegenden Bewertung von Chondroitinsulfat tägliche Zufuhren von

800-1200 mg/Tag zugrunde gelegt. Dies stellt jedoch keine Empfehlung dar, solche Tageszufuhrmengen in Nahrungsergänzungsmitteln auszuschöpfen.

In vorliegenden Humanstudien mit Zufuhren im Bereich von 800-1200 mg Chondroitinsulfat/Tag und Studiendauern bis hin zu 2-3 Jahren wurden in erster Linie gastrointestinale unerwünschte Wirkungen beobachtet, weiterhin muskuloskeletale/Bindegewebsbeschwerden, Kopfschmerzen oder unerwünschte Hauteffekte. Die Inzidenzen beobachteter unerwünschter Wirkungen waren bei den untersuchten Patientenkollektiven, d. h. zumeist Arthrosepatienten, meist denen der Placebogruppe vergleichbar und unerwünschte gastrointestinale Wirkungen, als die häufigsten beobachteten unerwünschten Wirkungen, traten in der Chondroitin-Gruppe in geringerem Umfang auf als in der Placebogruppe (wie auch Kopfschmerzen). Insofern besteht die Frage, inwieweit sie das übliche Geschehen bzw. das übliche Auftreten unerwünschter Wirkungen bei diesen Patienten in den teils längerdauernden Studien widerspiegeln („Hintergrundrauschen“ unerwünschter Wirkungen des Lebensalltags) oder der Chondroitin-Gabe zuzuschreiben sind. Allerdings ist zu berücksichtigen, dass in den genannten Studien die Einnahme von Paracetamol und z. T. zusätzlich von nicht-steroidalen Antiphlogistika („Notfallmedikation“) erlaubt war, dass diese Arzneimittel selbst unerwünschte Wirkungen auslösen können (und auch bestimmte mildern können) und hierdurch die Inzidenzen beobachteter unerwünschter Wirkungen beeinflussen können, sowohl in der Placebo- wie auch in der Verumgruppe (z. B. durch Unterschiede im Gebrauch der „Notfallmedikation“ oder unterschiedliche individuelle Empfindlichkeiten). Daher bestehen wissenschaftliche Unsicherheiten bezüglich der Übertragbarkeit dieser Studienbefunde auf die Allgemeinbevölkerung (d. h. Personen, die die o. g. Arzneimittel nicht oder in deutlich geringerem Umfang einnehmen als die untersuchten Patientengruppen) bzw. auf die alleinige Chondroitin-Gabe. Weiterhin ist unklar, inwieweit 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.

Bei chondroitinsulfathaltigen, oral anzuwendenden Arzneimitteln, die in anderen europäischen Ländern mit täglichen Zufuhren von 730-1000 mg/Tag und z. T. mit Anfangsdosen bei besonders betroffenen Patienten von 1200 mg/Tag für 4-6 Wochen in Verkehr sind, werden in Fachinformationen neueren Datums, die für zwei dieser Produkte vorliegen, je nach Arzneimittel in etwas unterschiedlicher Ausprägung, gastrointestinale Beschwerden (Verdauungsstörungen, Bauchschmerzen, Diarrhoe, Übelkeit) und Kopfschmerzen bzw. Schwindelgefühl als häufige unerwünschte Wirkungen genannt (Arzneimittel-Kompendium der Schweiz/Pierre Fabre Pharma AG, 2018; Arzneimittel-Kompendium der Schweiz/IBSA Institut Biochimique SA, 2018). Zur Frage, inwieweit diese Angaben auf einen Vergleich beobachteter Inzidenzen in den Verum- und Placebogruppen durchgeführter klinischer Studien beruhen oder auf eine andere Vorgehensweise basieren, liegen dem BfR keine Informationen vor.

Wegen fehlender Daten ist eine gesundheitliche Bewertung von isolierten Chondroitinsulfatzufuhren bei schwangeren oder stillenden Frauen sowie bei Kindern und Jugendlichen nicht möglich

Das BfR gibt für folgende Personengruppen diese Hinweise:

Nahrungsergänzungsmittel, die Chondroitinsulfat in isolierter Form enthalten, können schwangeren oder stillenden Frauen, Kindern und Jugendlichen nicht empfohlen werden. Personen, die thrombozytenaggregationshemmende Arzneimittel einnehmen, sollten vor der Einnahme von Produkten im Zufuhrbereich von 800-1200 mg/Tag ärztlichen Rat einholen.

Bei Personen, die allergisch auf Fischeiweiß reagieren, könnte bei Produkten, die isoliertes Chondroitinsulfat enthalten, das aus Haifischgewebe oder aus Geweben anderer Fische hergestellt wurde, möglicherweise ein Allergierisiko bestehen.

Darüber hinausgehende differenzierte Aussagen zur Sicherheitsbewertung von täglichen Zufuhrmengen über Nahrungsergänzungsmittel, die oberhalb des Bereichs von 800-1200 mg/Tag oder auch unterhalb dieses Bereichs liegen, sind wegen fehlender Daten gegenwärtig nicht möglich.

## 5. Referenzen

ANSES (2015). AVIS de l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail relatif à un cas d'hépatite survenu après la prise d'un complément alimentaire à visée articulaire. Saisine no. 2014-SA-0192. 27 mars 2015.

Arzneimittel-Kompendium der Schweiz/Pierre Fabre Pharma AG (2014). Pierre Fabre Pharma AG. Fachinformation Structum<sup>®</sup> 500 (Stand: April 2018), in: Arzneimittel-Kompendium der Schweiz. compendium.ch<sup>®</sup> (<https://compendium.ch/mpro/mnr/4429/html/de>).

Arzneimittel-Kompendium der Schweiz/IBSA Institute Biochimique SA (2018). Fachinformation Condrosulf<sup>®</sup> (Stand: Mai 2018), in: Arzneimittel-Kompendium der Schweiz. compendium.ch<sup>®</sup> (<https://compendium.ch/mpro/mnr/1892/html/de>).

BfR (2007). Verwendung von Chondroitinsulfat in Nahrungsergänzungsmitteln. Stellungnahme Nr. 031/2007 des BfR vom 15. Juni 2007.

Bioiberica (2009). Datasheet Condrosan (Stand: 03/2009) (<https://www.bioiberica.com/human-health/joint-health-1/b2b-joint-health/drugs/condrosan-1/#sthash.w9QWA7kC.dpbs>).

Bourgeois P, Chales G, Dehais J, Delcambre B, Kuntz JL, Rozenberg S (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.

Bucsi L, Poor G (1998). Efficacy and tolerability of oral chondroitin sulfate as a symptomatic slow-acting drug for osteoarthritis (SYSADOA) in the treatment of knee osteoarthritis. Osteoarthritis Cartilage. 6 Suppl A: 31-36.

Clegg DO, Reda DJ, Harris CL, Klein MA, O'Dell JR, Hooper MM, Bradley JD, Bingham CO, 3rd, Weisman MH, Jackson CG, Lane NE, Cush JJ, Moreland LW, Schumacher HR, Jr., Oddis CV, Wolfe F, Molitor JA, Yocum DE, Schnitzer TJ, Furst DE, Sawitzke AD, Shi H, Brandt KD, Moskowitz RW, Williams HJ (2006). Glucosamine, chondroitin sulfate, and the two in combination for painful knee osteoarthritis. N Engl J Med. 354: 795-808.

Conte A, de Bernardi M, Palmieri L, Lualdi P, Mautone G, Ronca G (1991). Metabolic fate of exogenous chondroitin sulfate in man. Arzneimittelforschung. 41: 768-772.

Conte A, Volpi N, Palmieri L, Bahous I, Ronca G (1995). Biochemical and pharmacokinetic aspects of oral treatment with chondroitin sulfate. Arzneimittelforschung. 45: 918-925.

EFSA (2009). EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies (NDA). Scientific Opinion on the substantiation of health claims related to chondroitin and chondroitin sulphate

and maintenance of joints (ID 1504, 1505) pursuant to Article 13(1) of Regulation (EC) No 1924/2006 on request from the European Commission. EFSA Journal 7(9):1262. [14 pp.]. doi:10.2903/j.efsa.2009.1262. Available online: [www.efsa.europa.eu](http://www.efsa.europa.eu)

European Directorate for Quality of Medicines and Healthcare (2017). European Pharmacopoeia Online 9.1. Chondroitin sulfate sodium.

FDA (2017). Food and Drug Administration. Agency response letter GRAS-Notice No. GRN 000666 (<https://www.fda.gov/downloads/food/ingredientspackaginglabeling/gras/noticeinventory/ucm549591.pdf>).

Fardellone P, Zaim M, Saurel AS, Maheu E (2013). Comparative efficacy and safety study of two chondroitin sulfate preparations from different origin (avian and bovine) in symptomatic osteoarthritis of the knee. *Open Rheumatol J.* 7: 1-12.

Foch F (1985). Efficacy of iron therapie: A comparative evaluation of four iron preparations administered to anemic pregnant women. *J Int Med Res* 13: 1-11

Fransen M, Agaliotis M, Nairn L, Votrubec M, Bridgett L, Su S, Jan S, March L, Edmonds J, Norton R, Woodward M, Day R (2015). Glucosamine and chondroitin for knee osteoarthritis: a double-blind randomised placebo-controlled clinical trial evaluating single and combination regimens. *Ann Rheum Dis.* 74: 851-858.

Gabay C, Medinger-Sadowski C, Gascon D, Kolo F, Finckh A (2011). Symptomatic effects of chondroitin 4 and chondroitin 6 sulfate on hand osteoarthritis: a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial at a single center. *Arthritis Rheum.* 63: 3383-3391.

Health Canada (2008). Chondroitin sulfate (July 17, 2008).

Kahan A, Uebelhart D, De Vathaire F, Delmas PD, Reginster JY (2009). Long-term effects of chondroitins 4 and 6 sulfate on knee osteoarthritis: the study on osteoarthritis progression prevention, a two-year, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum.* 60: 524-533.

Mazieres B, Hucher M, Zaim M, Garnero P (2007). Effect of chondroitin sulphate in symptomatic knee osteoarthritis: a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Ann Rheum Dis.* 66: 639-645.

Mazieres B, Loyau G, Menkes CJ, Valat JP, Dreiser RL, Charlot J, Masounabe-Puyanne A (1992). [Chondroitin sulfate in the treatment of gonarthrosis and coxarthrosis. 5-months result of a multicenter double-blind controlled prospective study using placebo]. *Rev Rhum Mal Osteoartic.* 59: 466-472.

Michel BA, Stucki G, Frey D, De Vathaire F, Vignon E, Bruehlmann P, Uebelhart D (2005). Chondroitins 4 and 6 sulfate in osteoarthritis of the knee: a randomized, controlled trial. *Arthritis Rheum.* 52: 779-786.

MinaerBa-Mikronährstoff-Produktdatenbank (2017). Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, Stuttgart (Zugang: Juli 2017).

Ministero della salute, 2017. ALTRI NUTRIENTI E ALTRE SOSTANZE AD EFFETTO NUTRITIVO O FISILOGICO (\*), Revisione maggio 2017 ([http://www.salute.gov.it/imgs/C\\_17\\_pagineAree\\_1268\\_listaFile\\_itemName\\_4\\_file.pdf](http://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pagineAree_1268_listaFile_itemName_4_file.pdf)).

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

Pavelka K, Coste P, Geher P, Krejci G (2010). Efficacy and safety of piascledine 300 versus chondroitin sulfate in a 6 months treatment plus 2 months observation in patients with osteoarthritis of the knee. *Clin Rheumatol*. 29: 659-670.

Pavelka K, Manopulo R, Bucsi L (1999). Double-blind, dose-effect study of oral chondroitin 4&6 sulfate 1200 mg, 800 mg, 200 mg and placebo in the treatment of knee osteoarthritis. In *Litera Rheumatologica*, pp. 21-30.

Pelletier JP, Raynauld JP, Beaulieu AD, Bessette L, Morin F, de Brum-Fernandes AJ, Delorme P, Dorais M, Paiement P, Abram F, Martel-Pelletier J (2016). Chondroitin sulfate efficacy versus celecoxib on knee osteoarthritis structural changes using magnetic resonance imaging: a 2-year multicentre exploratory study. *Arthritis Res Ther*. 18: 256.

Railhac JJ, Zaim M, Saurel AS, Vial J, Fournie B (2012). Effect of 12 months treatment with chondroitin sulfate on cartilage volume in knee osteoarthritis patients: a randomized, double-blind, placebo-controlled pilot study using MRI. *Clin Rheumatol*. 31: 1347-1357.

Reginster JY, Dudler J, Blicharski T, Pavelka K (2017). Pharmaceutical-grade Chondroitin sulfate is as effective as celecoxib and superior to placebo in symptomatic knee osteoarthritis: the ChONDroitin versus CElecoxib versus Placebo Trial (CONCEPT). *Ann Rheum Dis*. 76:1537-1543. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-210860. Epub 2017 May 22.

Römpf Online (2012). Chondroitinsulfate. Georg Thieme Verlag KG, Stuttgart.

Sawitzke AD, Shi H, Finco MF, Dunlop DD, Harris CL, Singer NG, Bradley JD, Silver D, Jackson CG, Lane NE, Oddis CV, Wolfe F, Lisse J, Furst DE, Bingham CO, Reda DJ, Moskowitz RW, Williams HJ, Clegg DO (2010). Clinical efficacy and safety of glucosamine, chondroitin sulphate, their combination, celecoxib or placebo taken to treat osteoarthritis of the knee: 2-year results from GAIT. *Ann Rheum Dis*. 69: 1459-1464.

Singh JA, Noorbaloochi S, MacDonald R, Maxwell LJ (2015). Chondroitin for osteoarthritis. *Cochrane Database Syst Rev*. 1: Cd005614.

Uebelhart D, Thonar EJ, Delmas PD, Chantraine A, Vignon E (1998). Effects of oral chondroitin sulfate on the progression of knee osteoarthritis: a pilot study. *Osteoarthritis Cartilage*. 6 Suppl A: 39-46.

U.S. Pharmacopeial Convention (USP) (2015). *Dietary Supplements Compendium 2015, Volume 1. Chondroitin sulfate sodium.*

Verbruggen G, Goemaere S, Veys EM (2002). Systems to assess the progression of finger joint osteoarthritis and the effects of disease modifying osteoarthritis drugs. *Clin. Rheumatol* 21: 231-243.

Volpi N (2002). Oral bioavailability of chondroitin sulfate (Condrosulf) and its constituents in healthy male volunteers. *Osteoarthritis Cartilage*. 10: 768-777.

Volpi N (2009). Quality of different chondroitin sulfate preparations in relation to their therapeutic activity. *J Pharm Pharmacol*. 61: 1271-1280.

Volpi N (2014). Condrosulf(R): structural characterization, pharmacological activities and mechanism of action. *Curr Med Chem*. 21: 3949-3961.

von Felden J, Montani M, Kessebohm K, Stickel F (2013). Drug-induced acute liver injury mimicking autoimmune hepatitis after intake of dietary supplements containing glucosamine and chondroitin sulfate. *Int J Clin Pharmacol Ther*. 51: 219-223.

Wildi LM, Raynauld JP, Martel-Pelletier J, Beaulieu A, Bessette L, Morin F, Abram F, Dorais M, Pelletier JP (2011). Chondroitin sulphate reduces both cartilage volume loss and bone marrow lesions in knee osteoarthritis patients starting as early as 6 months after initiation of therapy: a randomised, double-blind, placebo-controlled pilot study using MRI. *Ann Rheum Dis*. 70: 982-989.

Yue J, Yang M, Yi S, Dong B, Li W, Yang Z, Lu J, Zhang R, Yong J (2012). Chondroitin sulfate and/or glucosamine hydrochloride for Kashin-Beck disease: a cluster-randomized, placebo-controlled study. *Osteoarthritis Cartilage*. 20: 622-629.

## Über das BfR

Das Bundesinstitut für Risikobewertung (BfR) ist eine wissenschaftlich unabhängige Einrichtung im Geschäftsbereich des Bundesministeriums für Ernährung und Landwirtschaft (BMEL). Es berät die Bundesregierung und die Bundesländer zu Fragen der Lebensmittel-, Chemikalien- und Produktsicherheit. Das BfR betreibt eigene Forschung zu Themen, die in engem Zusammenhang mit seinen Bewertungsaufgaben stehen.