

Abgrenzungsbeirat beim Bundesministerium für Gesundheit

Gutachten des Abgrenzungsbeirates gem. § 49a AMG zu  
Gelenkfit extra – Kapseln

im Rahmen der Beratung des Bundesministers für Gesundheit und des Bundesamtes für Sicherheit im Gesundheitswesen gem. § 49a Arzneimittelgesetz (AMG), BGBl. Nr. I 185/1983 i.d.g.F.

1.) Kurzdarstellung:

In Österreich sind Arzneispezialitäten, welche Glucosamin (als Hydrochlorid bzw. Sulfat) enthalten, zur Linderung von Symptomen bei leichter bis mittelschwerer Arthrose des Kniegelenks in einer Tagesdosis von 1178 – 1250 mg (berechnet als Glucosamin) zugelassen. Arzneispezialitäten, welche Chondroitinsulfat in Form von Chondroitin-4- und -6-sulfat enthalten, sind zur unterstützenden Behandlung von degenerativen Gelenkserkrankungen (Arthrosen) in einer Tagesdosis von 800 mg zugelassen.

Gleichzeitig sind Nahrungsergänzungsmittel, welche ebenfalls Glucosamin und/oder Chondroitinsulfat enthalten, in unterschiedlicher Dosierung in Verkehr.

Beispielhaft wird nachfolgend das Produkt Gelenkfit extra - Kapseln behandelt.

2.) Fragestellung:

„Fällt das Produkt Gelenkfit extra - Kapseln unter die Definition des Arzneimittels gem. § 1 AMG?“

3.) Befund:

3.1.) Kurzbeschreibung des Produktes

Das Produkt Gelenkfit extra - Kapseln wird von der Firma Evolution GesmbH, A-9500 Villach, als Nahrungsergänzungsmittel in Verkehr gebracht.

3.2.) Zusammensetzung

Gelenkfit extra - Kapseln enthalten laut Kennzeichnung:

Inhaltsstoffe pro	Kapsel	Tagesdosis (3-5 Kapseln)
Glucosaminsulfat	340 mg	1020 - 1700 mg
Chondroitinsulfat	270 mg	810 - 1350 mg

3.3.) Dosierung und Art der Anwendung

Gemäß Kennzeichnung:

Verzehrsempfehlung: Je nach Körpergewicht täglich 3-5 Kapseln vor der Hauptmahlzeit mit Flüssigkeit einnehmen.

Personen unter 60 kg	3 Kapseln pro Tag
Personen von 60 – 100 kg	4 Kapseln pro Tag
Personen über 100 kg	5 Kapseln pro Tag

#### 3.4.) Sonstiges

Obwohl die Dosierungen teilweise oder gänzlich im oder über dem Dosierungsbereich zugelassener Arzneispezialitäten liegen, sind laut Vertreiber bei der Anwendung des Produkts Gelenkfit extra - Kapseln weder eine erhebliche Veränderung der Funktionsbedingungen des Organismus noch Wirkungen, die außerhalb der normalen im menschlichen Körper ablaufenden Lebensvorgänge liegen, zu erwarten. Damit wäre die Voraussetzung für die Einstufung des Produkts als Arzneimittel nicht gegeben.

#### 4.) Gutachten:

In der vorliegenden Kennzeichnung finden sich keine Angaben im Sinne einer subjektiven Zweckbestimmung gemäß § 1 Abs. 1 AMG (Präsentationsarzneimittel).

##### Glucosamin

Der wissenschaftliche Ausschuss für Humanarzneimittel (CHMP) der europäischen Arzneimittelagentur (EMA) sah im Dezember 2006 mit Stimmenmehrheit (19 von 27 Stimmen) die Wirksamkeit von Glucosamin in einer Dosierung von 1250 mg/Tag p.o. sowohl in Form von Glucosaminsulfat als auch in Form von Glucosaminhydrochlorid zur Linderung der Symptome bei Patienten mit leichter bis mittelschwerer Osteoarthritis des Knies als hinreichend belegt an. Das endgültige Gutachten wurde von der europäischen Kommission in eine Entscheidung umgewandelt [1].

Grundlage waren vor allem zwei placebokontrollierte Langzeitstudien, in denen Glucosaminsulfat in einer Dosierung von 1x täglich 1500 mg über jeweils 3 Jahre sowohl zu einer Besserung der Symptome als auch zu einer Verminderung der radiologischen Progression führte [2, 3].

Diese Effekte konnten zwar in einer weiteren, 2007 publizierten, placebokontrollierten Studie über 6 Monate bestätigt werden [4].

In einer anderen placebokontrollierten Studie über 24 Monate hingegen, die 2006 noch vor der Entscheidung des CHMP veröffentlicht wurde, führten weder 3x täglich 500 mg Glucosaminhydrochlorid noch 3x täglich 400 mg Chondroitinsulfat allein oder in Kombination zu einer effektiven Schmerzreduktion. Lediglich in einer Subgruppe an Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Osteoarthritis schien die Kombination wirksamer zu sein [5].

In dieser Studie wurde Glucosamin allerdings - im Gegensatz zu den davor genannten Studien - nicht als Sulfat und in Form eines Nahrungsergänzungsmittels angewendet.

Bei der Beurteilung von Nahrungsergänzungsmitteln ist zu berücksichtigen, dass relative Wirksamkeit und Sicherheit aufgrund der bekannten Unterschiede bezüglich Gehalt und Reinheit der Inhaltsstoffe deutlich schwanken können [6].

Bei Hüftgelenksarthrose fand sich in einer 2008 publizierten Studie auch für Glucosaminsulfat in einer Dosierung von 1x täglich 1500 mg/Tag im Vergleich zu Placebo kein relevanter Effekt bezüglich Symptombesserung oder Progression [7].

Pharmakologische Dosis-Wirkungs-Studien liegen nicht vor.

In den wissenschaftlichen Schlussfolgerungen des CHMP wird auf die Heterogenität der Studienergebnisse unter Bezug auf die Metaanalyse der Cochrane-Gruppe aus 2005 (Diskussion auch in [6]) hingewiesen, die in Abhängigkeit von den in Betracht gezogenen Studien zu unterschiedlichen Ergebnissen kommt: positiv bei Verwendung glucosaminhaltiger Arzneimittel oder placebo-kontrollierter Studien allgemein, negativ bei Studien mit angemessener Geheimhaltung der Behandlungsfolge [1].

In der österreichischen „Pharmainformation“ wird die Entscheidung der EMEA in Frage gestellt. Unter Bezug auf den oben erwähnten Cochrane Review wird festgestellt, dass in 20 Studien mit gutem Studiendesign Glucosamin bezüglich Schmerz und dem funktionellen WOMAC score nicht besser wirksam war als Placebo. Die Autoren sehen bei Beachtung gut durchgeführter und firmenunabhängiger Studien eine positive Wirkung von Glucosamin bei Osteoarthritis als nicht belegt an [8, 9].

Auch in der internationalen Standardliteratur werden weitere Untersuchungen für notwendig erachtet, um festzustellen, ob Unterschiede zwischen Glucosaminsalzen, Präparaten, Anwendungsarten oder in der Anwendung in Kombination mit anderen Stoffen (wie Chondroitin) oder in unterschiedlichen Subgruppen von Patienten bestehen [10].

Zusammenfassend kann daher nicht mit ausreichender Sicherheit festgestellt werden, dass die Ergebnisse der Studien mit Glucosamin, die eine Wirkung bei Osteoarthritis gezeigt haben, auf glucosaminhaltige Nahrungsergänzungsmittel übertragbar sind.

Die Verträglichkeit von Glucosamin ist mit Placebo vergleichbar.

Das deutsche Bundesinstitut für Risikobewertung (BfR) empfiehlt jedoch aus Vorsorgegründen, dass folgende Personengruppen glucosaminhaltige Nahrungsergänzungsmittel nicht einnehmen sollten:

Personen, die Cumarin-Antikoagulanzen einnehmen,  
Personen mit eingeschränkter Glucosetoleranz,  
Personen mit bekanntem Risiko für Herz-Kreislauf-Erkrankungen,  
Schwangere oder Stillende,  
Personen mit Schalentierallergie (sofern das im Produkt enthaltene Glucosamin daraus gewonnen wird).

Angaben zur Abschätzung täglicher Zufuhrmengen an Glucosamin aus der üblichen Ernährung oder verlässliche Angaben zur Höhe der endogenen Glucosaminsynthese liegen nicht vor [11].

### Chondroitinsulfat

Chondroitinsulfat ist in Form von Chondroitin-4- und -6-sulfat in österreichischen Arzneispezialitäten rein national zugelassen.

Als Grundlage für die positive Bewertung dienen:

- die Ergebnisse größtenteils firmeneigener Studien mit Chondroitin-4- und -6-sulfat an Osteoarthritis-Patienten über 3 Monate bis zu 3 Jahre,
- eine im Jahre 2007 durchgeführte Metaanalyse von 20 publizierten Studien, die aber nur einen Teil der oben angeführten firmeneigenen Studien erfasst [12],
- die Studie von Kahan et al [13a], in der festgestellt wird, dass eine Langzeittherapie mit Chondroitin-4- und -6-sulfat die krankheitsbedingte Verengung des Gelenkspalts bei Osteoarthritis des Knies zu reduzieren scheint.

In [12] ist zu lesen, dass aufgrund einer Metaanalyse von 20 publizierten Studien, in denen die Wirkungen von Chondroitin bei Hüft- oder Knieosteoarthritis entweder mit Placebo oder

mit keiner Behandlung verglichen wurden, der symptomatische Benefit von Chondroitin minimal oder nicht existent ist. Ebenso wird die Wirkung auf die Einengung des Gelenkspaltes, welche in 5 Studien berichtet wurde (darunter in [13a]), als gering und die klinische Signifikanz als unsicher bewertet.

In einer bereits unter Glucosamin zitierten Studie führten weder 3x täglich 500 mg Glucosaminhydrochlorid noch 3x täglich 400 mg Chondroitinsulfat allein oder in Kombination zu einer effektiven Schmerzreduktion. Lediglich in einer Subgruppe an Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Osteoarthritis schien die Kombination wirksamer zu sein [5].

In dieser letztgenannten Studie wurde Chondroitinsulfat allerdings - im Gegensatz zu den oben angeführten firmeneigenen Studien - in Form eines Nahrungsergänzungsmittels angewendet. Relative Wirksamkeit und Sicherheit von Nahrungsergänzungsmitteln können aufgrund der bekannten Unterschiede bezüglich Gehalt und Reinheit der Inhaltsstoffe deutlich schwanken [6].

Pharmakologische Dosis-Wirkungs-Studien liegen nicht vor.

Damit ist die Datenlage zu Chondroitinsulfat sehr ähnlich der zu Glucosamin.

Weiters ist zu berücksichtigen, dass die Substanz „Chondroitinsulfat“ chemisch nicht eindeutig definiert ist. Es werden damit Mischungen bezeichnet, die Chondroitinsulfat A (Chondroitin-4-sulfat), Chondroitinsulfat C (Chondroitin-6-sulfat) und Chondroitinsulfat B (Dermatansulfat = Beta-Heparin) in unterschiedlichen Mengenverhältnissen enthalten, oder Mischungen, bestehend lediglich aus Chondroitinsulfat A und C, zum Teil auch Produkte, die nur eine der genannten Chondroitinsulfatarten enthalten [14]. Im Produkt Gelenkfit extra - Kapseln wurde im OMCL Chondroitinsulfat qualitativ nachgewiesen. Eine differenzierte Analyse zum Nachweis von oben angeführten Mischungsbestandteilen liegt aber nach Rücksprache mit dem OMCL nicht vor.

In der nunmehr vollständig publizierten Studie von Kahan [13b] wird darauf verwiesen, dass die Studienergebnisse, die mit einer Chondroitin-4- und -6-sulfat-hältigen Arzneispezialität erreicht wurden, nicht auf andere Produkte, insbesondere chondroitinsulfathaltige Nahrungsergänzungsmittel, übertragen werden könnten.

Zusammenfassend kann daher nicht mit ausreichender Sicherheit festgestellt werden, dass die mit Chondroitin-4- und -6-sulfat erhobenen (positiven) Daten auf ein chondroitinsulfathaltiges Nahrungsergänzungsmittel übertragbar sind.

Die Verträglichkeit von Chondroitinsulfat ist mit Placebo vergleichbar.

Das deutsche BfR empfiehlt jedoch aus Vorsorgegründen, dass folgende Personengruppen chondroitinsulfathaltige Nahrungsergänzungsmittel nicht einnehmen sollten:

Schwangere oder Stillende,

Kinder und Jugendliche,

Personen mit Fischeiweißallergie (sofern das im Produkt enthaltene Chondroitinsulfat daraus gewonnen wird).

Angaben über tägliche Zufuhren an Chondroitinsulfat als Bestandteil der üblichen Ernährung liegen nicht vor [14].

Aus fachlicher Sicht sind damit die Kriterien für eine objektive Zweckbestimmung gemäß § 1 Abs. 1 AMG (Funktionsarzneimittel) nicht erfüllt.

#### 5.) Zusammenfassung:

Aus fachlicher Sicht fällt **Gelenkfit extra - Kapseln** zum gegenwärtigen Zeitpunkt **nicht unter die Definition des Arzneimittels** gemäß § 1 Arzneimittelgesetz.

#### 6.) Hinweis:

§ 3 Abs. 1 der Geschäftsordnung des Abgrenzungsbeirates definiert die Aufgaben des Abgrenzungsbeirates:

*Der Abgrenzungsbeirat hat im Auftrag des Bundesministers für Gesundheit oder des Bundesamtes für Sicherheit im Gesundheitswesen Gutachten zu Fragen der Abgrenzung von Arzneimitteln zu anderen Produkten, insbesondere in Feststellungsverfahren gemäß § 1 Abs. 3b Arzneimittelgesetz, zu erstatten, sowie diese in Fragen der Abgrenzung von Arzneimitteln zu anderen Produkten zu beraten.*

Es wird keine Aussage darüber getroffen, ob das Produkt in der vorgesehenen Verwendung gemäß den gesetzlichen Bestimmungen in Verkehr gebracht werden darf.

#### Referenzen:

- [1] CHMP Gutachten im Nachgang zu einem Verfahren gem. Artikel 29 Absatz 4 für Glucomed, INN Glucosaminhydrochlorid (<http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/referral/glucomed/GlucomedBackgroundSummary-de.pdf>, <http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/referral/glucomed/Glucomed-AnnexesI-III-de.pdf>, Zugriff am 11.11.2008)
- [2] Pavelka et al, Glucosamine Sulfate Use and Delay of Progression of Knee Osteoarthritis, Arch Intern Med 2002; 162:2113-2123
- [3] Reginster et al, Long-term effects of glucosamine sulphate on osteoarthritis progression, Lancet 2001 Jan 27; 357 (9252):251-6
- [4] Herrero-Beaumont et al, Glucosamine Sulfate in the Treatment of Knee Osteoarthritis, Arthritis and Rheumatism, Vol 56 No 2, February 2007: 555-567
- [5] Clegg et al, Glucosamine, Chondroitine Sulfate, and the Two in Combination for Painful Knee Osteoarthritis, N Engl J Med 354; 8, February 23, 2006:795-808.
- [6] Towheed/Anastassiades, Glucosamine Therapy for Osteoarthritis: An Update, J Rheum Vol 34 No 9 September 2007: 1787-90 (<http://www.jrheum.com/subscribers/07/09/1787.html>, Zugriff am 21.11.2008)
- [7] Rozendaal et al, Effect of Glucosamine Sulfate on Hip Osteoarthritis, Ann Intern Med 2008; 148:268-277.
- [8] Pharmainformation 22/Nr. 4, Dezember 2007
- [9] Pharmainformation 23/Nr. 3, Oktober 2008
- [10] Martindale, The Complete Drug Reference, 35. Auflage
- [11] Stellungnahme Nr. 32 des BfR vom 15.06.2007
- [12] Reichenbach et al, Metaanalysis: Chondroitin for Osteoarthritis of the Knee or Hip, Ann. Intern. Med 146 (8), 2007, 580-590
- [13a] Kahan A, Study on Osteoarthritis Progression Prevention: a new two-year trial with chondroitin 4&6 sulfate, [http://www.ibsa.ch/ecceo\\_2007\\_porto\\_reginster.pdf](http://www.ibsa.ch/ecceo_2007_porto_reginster.pdf), Zugriff am 20.11.2008)

- [13b] Kahan A et al, 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 & Rheumatism Vol 60 No. 2, February 2009: 524-533
- [14] Stellungnahme Nr. 31 des BfR vom 15.06.2007

Das Gutachten umfasst 6 Seiten.

Datum des Gutachtens: 07.07.2009