

Verwendung von Glucosamin und dessen Verbindungen in Nahrungsergänzungsmitteln

Stellungnahme Nr. 032/2007 des BfR vom 15. Juni 2007

Glucosamin ist ein Aminosucker, der im menschlichen Körper natürlich vorkommt. Er ist Bestandteil des Bindegewebes, des Knorpels und der Gelenkflüssigkeit. Glucosamin wird als Arzneimittel bei degenerativen Erkrankungen (Arthrosen) des Kniegelenks eingesetzt. Daneben werden auf dem Markt zahlreiche Glucosaminpräparate als Nahrungsergänzungsmittel angeboten, häufig in Kombination mit Chondroitinsulfat.

Arzneimittel bedürfen einer Zulassung, in deren Rahmen Qualität, Wirksamkeit und Unbedenklichkeit nachgewiesen werden müssen. 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 Behörden der amtlichen Lebensmittelüberwachung in den Bundesländern über die Einstufung von Glucosamin und seinen Verbindungen zu entscheiden. Dies gilt auch hinsichtlich der Frage, ob es sich bei Glucosamin und seinen Verbindungen um Stoffe handelt, die den Zusatzstoffen gleichgestellt und daher zulassungspflichtig sind. Im Rahmen einer Einzelfallentscheidung prüfen die zuständigen Überwachungsbehörden der Bundesländer, ab welchem Gehalt an Glucosamin und dessen Verbindungen ein Produkt als zulassungspflichtiges Arzneimittel einzustufen ist.

Unabhängig von diesen Fragen der Abgrenzung wurde das Bundesinstitut für Risikobewertung (BfR) gebeten, Zufuhrmengen von Glucosamin hinsichtlich ihrer Sicherheit gesundheitlich zu bewerten, die unter 1250 Milligramm (mg) pro Tag liegen. Diese Dosierung von 1250 mg pro Tag wurde von der Europäischen Arzneimittelagentur bei einem Arzneimittel als pharmakologisch wirksam beurteilt.

Das BfR gelangt zu folgender Einschätzung: Als Glucosaminquellen können Glucosaminsulfat, Glucosaminhydrochlorid oder N-Acetylglucosamin verwendet werden. Es bestehen Unterschiede bei der gesundheitlichen Bewertung dieser Glucosaminquellen. Insgesamt sind die Kenntnisse über gesundheitliche Auswirkungen von Glucosaminzufuhren lückenhaft. Dem BfR liegen nur Daten vor, die eine gesundheitliche Bewertung von Glucosamin aus den Quellen Glucosaminsulfat und Glucosaminhydrochlorid erlauben. Für eine Bewertung von Glucosamin aus der Quelle N-Acetylglucosamin reichen die vorliegenden Daten nicht aus.

Bei Verwendung von Glucosaminsulfat und -hydrochlorid in Mengen, die Glucosaminzufuhren von unter 1250 mg/Tag entsprechen, deuten die verfügbaren Daten darauf hin, dass Personen mit eingeschränkter Glucosetoleranz oder Personen, die Cumarin-Antikoagulantien einnehmen sowie Personen mit bekanntem Risiko für Herz-Kreislauf-Erkrankungen potenzielle Risikogruppen darstellen. Dagegen deuten bei gesunden und nicht schwangeren Erwachsenen die Daten darauf hin, dass bei dieser Personengruppe nicht mit ernst zu nehmenden gesundheitlichen Risiken zu rechnen ist. Bei Schwangeren und Stillenden, Kindern und Jugendlichen ist eine gesundheitliche Bewertung von Glucosaminzufuhren wegen fehlender Daten nicht möglich.

Das BfR empfiehlt aus Vorsorgegründen, die genannten Personengruppen (Verbraucher, die Cumarin-Antikoagulantien einnehmen, Verbraucher mit eingeschränkter Glucosetoleranz oder mit bekanntem Risiko für Herz-Kreislauf-Erkrankungen sowie Schwangere, Stillende,

Kinder und Jugendliche) durch entsprechende Hinweise auf dem Etikett glucosaminhaltiger Nahrungsergänzungsmittel/Lebensmittel zu schützen.

Glucosamin, das aus Schalen von Krebstieren hergestellt wird, könnte bei ungenügender Aufarbeitung darüber hinaus problematisch für Personen sein, die an Krebstierallergie leiden. Das BfR hält daher bei Glucosamin, das aus Schalen von Krebstieren hergestellt wird, einen Hinweis auf dem Etikett für erforderlich, aus dem diese Herkunft hervor geht.

1 Anlass

Bei Präparaten mit Glucosamin, die nicht arzneilich beworben werden, kann es sich grundsätzlich um Lebensmittel handeln. Erzeugnisse mit einer Tagesdosis von 1250 mg Glucosamin und mehr sollen aufgrund einer Entscheidung der Europäischen Kommission (Gutachten im Nachgang zu einem Verfahren gem. Art. 29, Abs. 4, Richtlinie 2001/83/EG für Glucosamin-haltige Arzneimittel X und damit verbundene Bezeichnungen, EMEA/405628/2006) als Arzneimittel und in der Regel als pharmakologisch wirksam beurteilt werden. Das BfR hat aus Sicht der Risikobewertung im Folgenden zu Produkten Stellung genommen, die Glucosamin oder Verbindungen des Glucosamins in Mengen von bis zu 1250 mg enthalten. Inwieweit die Produkte wirksam und als Arzneimittel zu beurteilen sind, wurde nicht geprüft.

2 Ergebnis

Als Glucosaminquellen können sowohl Glucosaminsulfat und Glucosaminhydrochlorid als auch N-Acetylglucosamin verwendet werden.

2.1 Glucosaminsulfat und Glucosaminhydrochlorid

Bei der gesundheitlichen Bewertung von Glucosamin bestehen Kenntnislücken. Hinweise darauf, dass die Zufuhr von Glucosamin in Mengen unter 1250 mg/Tag ein substanzielles Risiko für Erwachsene darstellt, wenn Glucosaminsulfat und Glucosaminhydrochlorid als Glucosaminquelle verwendet werden, liegen nicht vor. Es sind allerdings potentielle Risikogruppen erkennbar. Dazu gehören Personen mit eingeschränkter Glucosetoleranz, Personen, die Cumarin-Antikoagulantien einnehmen und Personen mit bekanntem Risiko für Herz-Kreislauf-Erkrankungen. Die gesundheitliche Bewertung von Glucosaminzufuhren bei schwangeren Frauen, stillenden Frauen und bei Kindern oder Jugendlichen ist wegen fehlender Daten nicht möglich.

Aus Vorsorgegründen empfiehlt das BfR zum Schutz der genannten Personengruppen folgende besondere Maßnahmen: Nahrungsergänzungsmittel/Lebensmittel mit einer Tagesdosis von unter 1250 mg isoliertem Glucosamin (als Glucosaminsulfat und -hydrochlorid) sollten aus Vorsorgegründen (Warn)hinweise tragen für

- Personen mit eingeschränkter Glucosetoleranz,
- Personen, die Cumarin-Antikoagulantien einnehmen,
- Personen mit bekanntem Risiko für Herz-Kreislauf-Erkrankungen,
- schwangere Frauen, stillende Frauen sowie Kinder und Jugendliche.

Die (Warn)hinweise sollten denen entsprechen, die seitens der Europäischen Arzneimittelagentur (European Medicines Agency, EMA) in der *Zusammenfassung der Merkmale des (Glucosamin-haltigen) Arzneimittels* für die jeweiligen Personengruppen genannt werden (EMA, 2006, Anhang IIIa).

Bei Glucosamin, das aus Schalen von Krebstieren hergestellt wird, sollte diese Herkunft zum Schutz von Personen, die an einer Krebstierallergie leiden, auf dem Etikett kenntlich gemacht werden (sofern sich ein solcher Hinweis nicht schon aus der Lebensmittelkennzeichnungs-Verordnung ergibt).

Darüber hinaus gehende differenzierte Aussagen zur gesundheitlichen Bewertung von täglichen Zufuhrenmengen an isoliertem Glucosamin als Lebensmittel/Nahrungsergänzungsmittel, die im Bereich von 0-1249 mg Glucosamin/Tag liegen, sind mangels ausreichender Daten nicht möglich.

2.2 N-Acetylglucosamin

Eine gesundheitliche Bewertung von N-Acetylglucosamin ist aufgrund unzureichender Daten nicht möglich. Ob N-Acetylglucosamin das gleiche Sicherheitsprofil wie Glucosaminsulfat oder -hydrochlorid aufweist, kann nicht beurteilt werden. Die Frage, ob die Verwendung der Substanz als Glucosaminquelle in Nahrungsergänzungsmitteln/Lebensmitteln vertretbar ist, ist abhängig vom angestrebten Sicherheitsniveau.

Auch bei N-Acetylglucosamin, das aus Schalen von Krebstieren (Krustentieren) hergestellt wird, sollte diese Herkunft zum Schutz von Personen, die an Krebstierallergie leiden, ebenfalls auf dem Etikett kenntlich gemacht werden.

3 Begründung

In Deutschland sind Arzneimittel mit einer täglichen Dosierung von 1500 mg Glucosaminsulfat im Verkehr bzw. zugelassen. Dies entspricht einer Glucosaminzufuhr von 1178 mg/Tag, die damit geringfügig unterhalb der von der EMEA bewerteten Zufuhrmenge von 1250 mg Glucosamin/Tag liegt.

Ob zur Unterscheidung von Nahrungsergänzungsmitteln/Lebensmitteln einerseits und Arzneimitteln andererseits, bei Nahrungsergänzungsmitteln/Lebensmitteln ein Abstand zu der arzneilich wirksamen Dosierung von 1250 mg Glucosamin/Tag oder zu anderen Dosierungen, die als arzneilich wirksam beurteilt wurden, eingehalten werden und in welcher Höhe ein solcher Abstand ggf. liegen sollte, ist nicht Gegenstand dieser Stellungnahme. Auch zu dieser Frage könnte das BfArM Stellung nehmen. In dieser Stellungnahme wird eine maximale Zufuhr von 1249 mg Glucosamin/Tag zugrunde gelegt.

3.1 Glucosamin

Glucosamin ist ein im menschlichen Körper natürlicherweise vorkommender Aminosucker. Die Substanz dient als Baustein komplexer körpereigener Makromoleküle wie Glycoproteinen und ist als Bestandteil von Glycosaminoglycanen bzw. Proteoglycanen im Bindegewebe, in Gelenkknorpeln oder z. B. als Bestandteil der Hyaluronsäure in der Synovialflüssigkeit von Gelenken enthalten. Der Einbau von Glucosamin in diese Makromoleküle erfolgt nicht direkt, sondern über die Bildung von N-Acetylglucosamin-Phosphat und nachfolgend UDP-N-Acetylglucosamin, wobei dies auch zu UDP-N-Acetylgalactosamin umgewandelt werden kann. Die beiden letzteren dienen als Kohlenhydrat-Donatoren bei der Glycosaminoglycan-Synthese (IOM/NRC, 2004). UDP-N-Acetylglucosamin kann auch zur posttranslationalen reversiblen Modifikation von Proteinen (O-Glucosaminacylierung) verwendet werden. Möglicherweise ist damit eine Regulation der betroffenen Proteine verbunden (Buse, 2006).

Glucosamin wird zur Verbesserung der Symptome bei Osteoarthritis, Gelenksschmerzen, eingeschränkter Gelenkfunktion oder z. B. zum Gelenkaufbau bzw. als Baustein für Knorpel und Gelenke angewandt bzw. beworben (IOM/NRC, 2004; EMEA, 2006, NOWEDA 2007). Glucosamin wird in Nahrungsergänzungsmitteln häufig in Kombination mit Chondroitinsulfat verwendet.

Als Glucosaminquellen werden im Nahrungsergänzungsmittelbereich D-Glucosaminsulfat, Glucosaminhydrochlorid und N-Acetylglucosamin verwendet. Für den Arzneimittelbereich liegen dem BfR lediglich Kenntnisse über die Verwendung von Glucosaminsulfat und -hydrochlorid vor.

Klinische Studien, die zur gesundheitlichen Bewertung von Glucosamin herangezogen und in umfassenden Übersichtsarbeiten (IOM/NRC, 2004; Towheed et al., 2005) berücksichtigt wurden, wurden mit Glucosaminsulfat oder -hydrochlorid durchgeführt, während nur wenige Studien zur gesundheitlichen Bewertung von N-Acetylglucosamin vorliegen. Aufgrund dessen und aufgrund der Tatsache, dass bei N-Acetylglucosamin im Unterschied zu Glucosaminsulfat- und -hydrochlorid eine chemische Modifikation des Glucosamins vorliegt, werden die beiden Glucosaminsalze Glucosaminsulfat und -hydrochlorid gemeinsam und N-Acetylglucosamin separat begutachtet.

3.1.1 Glucosaminsulfat und Glucosaminhydrochlorid

3.1.1.1 Agens

Bei Glucosaminsulfat handelt es sich um ein Salz, bestehend aus zwei Molekülen D-Glucosamin und einem Sulfatrest (es liegt keine kovalente Bindung zwischen Glucosamin und Sulfatrest vor). Aus Stabilitätsgründen werden oft Natrium- oder Kaliumchlorid zugesetzt (IOM/NRC, 2004). Auch bei Glucosaminhydrochlorid liegt ein Salz vor. N-Acetylglucosamin unterscheidet sich von beiden zuvor genannten Glucosaminquellen durch den kovalent gebundenen Acetylrest.

Als Bestandteil des Glucosaminsulfats und des -hydrochlorids kann Glucosamin auf chemischem Weg synthetisiert oder aus Krabbenchalen gewonnen werden (IOM/NRC, 2004; HagerROM, 2006). Krebstiere und daraus hergestellte Erzeugnisse sind in der Anlage 3 der Lebensmittel-Kennzeichnungsverordnung unter den Zutaten aufgeführt, die allergische oder andere Unverträglichkeitsreaktionen auslösen können.

Bei oraler Zufuhr von 250-1500 mg Glucosaminsulfat wurden lediglich geringe Serum-/Plasmaspiegel im Bereich von 1,9-11,5 $\mu\text{mol/L}$ beobachtet (Basak et al., 2004; Biggee et al., 2006; Roda et al., 2006; Setnikar et al., 1993; Persiani et al., 2005). Die geringen Spiegel werden nicht einer schlechten Resorbierbarkeit, sondern einem hohen First-Pass-Effekt in der Leber wie auch einer intestinalen Metabolisierung zugeschrieben. Bei Gabe von radioaktiv markiertem Glucosamin wurde eine hohe Einbaurate des markierten Kohlenstoffs in Plasmaproteine beobachtet, wobei unklar blieb, in welcher Form dieser Einbau erfolgte (Setnikar et al., 1993). Angaben zu medianen endogenen Glucosaminspiegeln liegen im Bereich von 0,27-0,35 $\mu\text{mol/L}$, wobei Spannen von 0,06 bis 1,1 $\mu\text{mol/L}$ angegeben werden (Persiani et al., 2005).

3.1.1.2 Exposition

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

Die Zufuhr von 1250 mg Glucosamin/Tag entspricht einer täglichen Zufuhr von ca. 1504 mg Glucosaminhydrochlorid oder von ca. 1584 mg Glucosaminsulfat, wobei 1500 mg Glucosaminsulfat ca. 1178 mg Glucosamin entsprechen.

Nach der NEM-Liste 2007, Nahrungsergänzungsmittel-Verzeichnis für Deutschland, werden in Deutschland Nahrungsergänzungsmittel mit Tageszufuhren bis 1400 mg Glucosaminsulfat (ca. 1105 mg Glucosamin) angeboten. Als Glucosaminquellen werden Glucosaminsulfat und -hydrochlorid verwendet. Häufig wird Glucosamin mit Chondroitinsulfat kombiniert (NOWEDA, 2007).

3.1.1.3 Gefährdungspotenzial

Für die Verwendung von Glucosamin als Nahrungsergänzungsmittel liegt eine gesundheitliche Bewertung durch das amerikanische National Institute of Medicine bzw. dem National Research Council vor (IOM/NRC, 2004). Hierbei wurden unter anderem 11 randomisierte, doppelt-blinde, gegen Placebo oder nichtsteroidale Antiphlogistika kontrollierte klinische Studien¹ mit 716 Patienten, die Glucosamin erhielten, ausgewertet, ebenso weitere klinische Studien, die nicht in diese Kategorie fielen oder in denen Glucosamin in Kombination mit anderen Substanzen verabreicht wurde. Die Dosierungen der anfangs genannten 11 Studien lagen bei 1500 mg Glucosaminsulfat bzw. 1500 mg -hydrochlorid (entsprechend ca. 1178 bzw. ca. 1250 mg Glucosamin). Die Studiendauer betrug bis zu 3 Jahren (Pavelká et al., 2002; Reginster et al., 2001).

In der IOM/NRC-Monographie wird festgestellt, dass viele der klinischen Studien unvollständige Angaben über die systematische Erfassung unerwünschter Wirkungen machen und häufig klinische Laborparameter nicht untersucht oder nicht systematisch berichtet werden. Weiterhin wird festgestellt, dass die Inzidenz unerwünschter Wirkungen bei Gabe von Glucosamin oder von Placebo etwa gleich hoch war. Dies schließt die Tatsache mit ein, dass Reginster et al. (2001) bei ihrer dreijährigen Langzeitstudie bei 94 % der Patienten unter Glucosamingabe und bei 93 % der Patienten unter Placebogabe unerwünschte Wirkungen beobachteten. Die beobachteten Symptome waren im Allgemeinen mild und betrafen meist gastrointestinale Beschwerden (z. B. Übelkeit, Bauchschmerzen, Verdauungsstörungen, Durchfall, Obstipation) oder Kopfschmerzen, Müdigkeit, gelegentlich Ekzem, Juckreiz, Hautrötung. Ein Patient, der in der Studie von Pavelká et al. (2002) in der Glucosamingruppe an Herzinfarkt verstarb, war herzkrank, trug einen Bypass und hatte bereits zuvor Herzinfarkte erlitten.

Die IOM/NRC-Aussage zur Verträglichkeit wird durch eine neuere Bewertung der Cochrane Collaboration zur therapeutischen Wirksamkeit von Glucosamin, die 20 Studien mit 2570 Patienten umfasste, bestätigt „*The number of people taking glucosamine who had side effects was about the same as the number who took fake pills. Side effects mainly included stomach upset and other joint pain*“ (Towheed et al., 2005). Auch unter Berücksichtigung

¹ Reginster et al., 2001; Pavelka et al., 2002; Rindone et al., 2000; Houpt et al., 1999; Noack et al., 1994; Drovanti et al., 1980; Pujalte et al., 1980; Thie et al., 2001; Qui et al., 1998; Lopez Vaz, 1982; Müller-Faßbender et al., 1994

neuerer klinischer Studien mit Glucosamin ergibt sich diesbezüglich kein anderes Bild (Clegg et al., 2006; Herrero-Beaumont et al., 2007). Bei der Bewertung von Glucosamin als Arzneimittel kommt die EMA in ihrem Gutachten zu einem Glucosamin-haltigen Arzneimittel (Tagesdosis: 1250 Glucosamin als Hydrochlorid) zu ähnlichen Schlussfolgerungen „*The safety in all the performed studies covering thousands of patients is reassuring and was comparable to placebo.*“ „*Overall the safety profile is favorable with mainly mild gastrointestinal symptoms reported.*“ (EMA, 2006, Anhang II, englische Textversion).

In der IOM/NRC-Monographie wird darauf hingewiesen, dass Glucosamin vor allem aus Chitin hergestellt wird, das von Krebstieren stammt und bei ungenügender Aufarbeitung noch entsprechende Allergene vorhanden sein könnten (IOM/NRC, 2004). Ergänzend ist hierzu anzuführen, dass nach Angaben des australischen Adverse Drug Reactions Advisory Committee (ADRAC) in Australien 51 Fälle allergischer Hautreaktionen in Zusammenhang mit dem Verzehr von Glucosamin berichtet wurden. Das Gremium wies darauf hin, dass Personen, die an einer Schalentierallergie leiden, bei Verzehr von Glucosamin, das aus Schalentieren gewonnen wurde, anfälliger für derartige allergische Hautreaktionen sein könnten (ADRAC, 2005). Andererseits berichten Villacis et al. (2006), dass Personen, die allergisch auf Shrimps reagierten, keine Symptome bei oraler Zufuhr von aus Shrimpsschalen gewonnenem Glucosamin eines speziellen Herstellers (Proteingehalt < 0,1 %) zeigten.

Aus Tierstudien mit hohen intravenösen Glucosamingaben und aus *in-vitro*-Untersuchungen mit hohen Glucosaminkonzentrationen ergeben sich Hinweise, dass Glucosamin zu Insulinresistenz und verschlechterter Insulinsekretion führen kann (siehe IOM/NRC, 2004 und dort zitierte Studien; EMA, 2006, Anhang IIIa). Es ist jedoch einschränkend festzustellen, dass diese Studien in erster Linie darauf ausgelegt waren, Regulationsmechanismen im Glucosestoffwechsel aufzudecken und daher hohe Dosen angewandt wurden, um ausgeprägte biologische Effekte zu erzielen. Es wird als unwahrscheinlich angesehen, dass die dort erzielten Blutspiegel mit der oralen Zufuhr üblicher Glucosaminmengen (ca. 1180-1250 mg/Tag) erreicht werden (IOM/NRC, 2004). In verschiedenen Studien, die Wirkungen gebräuchlicher Glucosaminzufuhren (1500 mg Glucosaminsulfat/Tag) auf den Glucosemetabolismus des Menschen miterfassten oder gezielt untersuchten, wurden bei Arthrosepatienten oder bei gesunden Probanden keine negativen Auswirkungen auf Nüchtern-Glucosespiegel, Nüchtern-Insulinspiegel, Glucosetoleranz oder Insulinsensitivität beobachtet (Tannis et al., 2004; Yu et al., 2003; Drovanti et al., 1980; Herrero-Beaumont et al., 2007; Muniyappa et al., 2006). Bei Personen mit eingeschränkter Glucosetoleranz liegt sowohl eine Studie vor, in der negative Auswirkungen, als auch eine Studie, in der keine negativen Auswirkungen beobachtet wurden (Biggee et al., 2007; Yu et al., 2003). Bei Personen mit Insulinresistenz wurden in einer Studie unter Glucosamingabe keine Beeinträchtigungen des Insulin- oder Glucosemetabolismus beobachtet (Muniyappa et al., 2006). Für die kombinierte Gabe von Glucosamin mit Chondroitinsulfat, Mangan und Acorbat liegt eine 90-tägige Untersuchung mit gut eingestellten Diabetikern vor, wobei keine statistisch signifikante Änderung des Hämoglobin-A_{1C}-Spiegels beobachtet wurde (Scroggie et al., 2003). Allerdings wurde in einer anderen Studie bei Gabe der gleichen Kombination in einem Fall das Auftreten von Diabetes mellitus beobachtet (Das and Hammad, 2000).

Letztendlich liegen aussagekräftige Langzeituntersuchungen über die Wirkung von Glucosamin bei Diabetikern bzw. Personen mit eingeschränkter Glucosetoleranz nicht vor. Aufgrund unzureichender Daten bestehen daher Unsicherheiten bei Personen mit eingeschränkter Glucosetoleranz bzw. Personen mit Insulinresistenz und/oder Glucoseintoleranz. Von Bedeutung sind in diesem Zusammenhang die im Arzneimittelbereich hinsichtlich potentieller Wechselwirkungen von Glucosamin mit dem Glucosestoffwechsel für notwendig erachteten Maßnahmen. Seitens der EMA wird bezüglich der eingangs genannten Tierstudien und in-

vitro-Studien festgestellt, dass deren klinische Relevanz nicht bekannt ist, jedoch wird Patienten mit eingeschränkter Glucosetoleranz eine Überwachung des Blutzuckerspiegels empfohlen (siehe hierzu unten) (EMA, 2006, Anhang IIIa).

In der IOM/NRC-Monographie wird weiterhin festgestellt, dass Daten zur Sicherheit der Zufuhr von Glucosamin bei schwangeren oder stillenden Frauen und bei Kindern nicht vorliegen. Auch seitens der EMA wird auf das Nichtvorliegen entsprechender, hinreichender Daten für Kinder und Jugendliche, Schwangere und Stillende hingewiesen (EMA, 2006, Anhang IIIa).

Ergänzend zur IOM/NRC-Monographie ist anzuführen, dass die Datenlage zu möglichen Wechselwirkungen von Glucosamin mit Arzneimitteln begrenzt ist. Es wurden jedoch über Erhöhungen der INR (International Normalized Ratio, ein Parameter zur Beurteilung der Blutgerinnung bzw. Gerinnungszeit) unter gleichzeitiger Behandlung mit Cumarin-Antikoagulantien (Warfarin und Acenocumarol) berichtet (EMA, 2006; Anhang IIIa; Yue et al., 2006; Yue et al. Internetpublikation). Manche der im Rahmen der Pharmakovigilanzüberwachung übermittelten Berichte weisen auf potentielle Wechselwirkungen von Glucosamin mit Warfarin hin (EMA, 2006; Anhang II). Seitens der EMA (Anhang IIIa) wird die Ansicht vertreten, dass Patienten, die mit Cumarin-Antikoagulantien behandelt werden, zu Beginn oder bei Beendigung der Behandlung mit Glucosamin engmaschig überwacht werden müssen (siehe unten).

In diesem Zusammenhang ist ergänzend anzufügen, dass bei Untersuchungen zu Interaktionen von Glucosamin mit Blutgerinnungsmechanismen in *in-vitro*-Reaktionsansätzen eine Hemmung der durch ADP oder Kollagen hervorgerufenen Thrombozytenaggregation bei Zugabe von Glucosamin beobachtet wurde (Bertram et al., 1980; Hua et al., 2004; Lu-Suguro et al., 2005). Eine Hemmung der ADP-vermittelten Aggregation wurde auch bei Thrombozyten von Personen berichtet, die 1,5 g Glucosaminsulfat/Tag über 7 Tage erhielten oder bei Thrombozyten von Ratten unter hoch dosierter Glucosamingabe (400 mg/Tag) (Hua et al., 2004; Lu-Suguro et al., 2005). Jedoch waren die Veränderungen nicht ausreichend, um klinisch relevante Parameter (Blutungszeit bei Ratten) zu beeinflussen. Die klinische Relevanz dieser Untersuchungen ist zurzeit unklar.

Die IOM/NRC-Monographie ist auch dahingehend zu ergänzen, dass bei Einnahme von Glucosamin vereinzelte, spontane Fälle von Hypercholesterinämie berichtet wurden, aber ein ursächlicher Zusammenhang nicht nachgewiesen wurde. Seitens der EMA wird Patienten mit einem bekannten Risiko für Herz-Kreislauf-Erkrankungen jedoch eine Überwachung der Blutfettwerte empfohlen (EMA, 2006, Anhang IIIa) (siehe hierzu unten).

Abschließend ist anzuführen, dass bei kombinierter Gabe von Glucosamin mit Chondroitinsulfat 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) vorliegt, 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 nicht sicher sei, 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 ist daher nicht beurteilbar.

Zusammenfassend ist festzuhalten:

- In der IOM/NRC-Monographie wird die Schlussfolgerung gezogen, dass keine Belege dafür vorliegen, dass die Zufuhr von 1,5 g Glucosamin/Tag² ein substantielles Risiko für nicht schwangere Erwachsene darstellt.
- Daten zur gesundheitlichen Bewertung von Glucosaminzufuhren bei schwangeren oder stillenden Frauen und bei Kindern und Jugendlichen liegen nicht vor.
- Bei Glucosamin, das aus Krabbenschalen hergestellt wird, könnten bei ungenügender Aufarbeitung noch entsprechende Allergene vorhanden sein und ein Risiko für Personen, die an Krebstierallergie leiden, darstellen.
- Es bestehen Kenntnislücken über die Auswirkungen des Verzehrs von Glucosamin bei Personen mit eingeschränkter Glucosetoleranz bzw. bei Personen mit Insulinresistenz und/oder Glucoseintoleranz.
- Es bestehen Hinweise auf potentielle Wechselwirkungen von Glucosamin mit Cumarin-Antikoagulantien (Warfarin und Acenocumarol).
- Bei Einnahme von Glucosamin wurden vereinzelte, spontane Fälle von Hypercholesterinämie beobachtet.
- Ausreichende Daten zur Ableitung von Dosis-Wirkungs-Beziehungen bei Glucosamin-Zufuhren unter 1250 mg/Tag liegen weder hinsichtlich potentieller Wirkungen bei eingeschränkter Glucosetoleranz noch hinsichtlich potentieller Wechselwirkungen mit Cumarin-Antikoagulantien oder mit dem Cholesterinmetabolismus vor.

3.1.1.4 Risikocharakterisierung

Bei der gesundheitlichen Bewertung von Glucosamin bestehen Kenntnislücken. Zudem liegen keine ausreichenden Daten zur Ableitung von Dosis-Wirkungs-Beziehungen im Hinblick auf potentielle Risikogruppen für Zufuhren unter 1250 mg/Tag vor. Dies ist hinsichtlich der Frage der Risikoreduzierung durch Dosisreduktion bzw. bei Produkten mit geringeren Glucosaminzusätzen von Bedeutung. In der vorliegenden Risikocharakterisierung wird daher eine Zufuhr von 1249 mg Glucosamin/Tag zu Grunde gelegt. Darüber hinaus gehende differenzierte Aussagen zu geringeren Glucosaminzufuhren sind wegen fehlender Daten nicht möglich.

Es sind keine Belege vorhanden, wonach die Zufuhr von Glucosaminmengen unter 1250 mg/Tag ein substantielles Risiko für Erwachsene darstellt. Beobachtete unerwünschte Wirkungen waren meist mild, reversibel und die Häufigkeit ihres Auftretens war der Placebogabe vergleichbar. Es sind jedoch potentielle Risikogruppen erkennbar, zu deren Schutz aus Vorsorgegründen besondere Maßnahmen empfohlen werden.

Wegen fehlender Daten ist die gesundheitliche Bewertung der Zufuhr von Glucosamin bei schwangeren Frauen oder stillenden Frauen und bei Kindern oder Jugendlichen nicht möglich. Bei diesen Personengruppen besteht daher Anlass zur Vorsicht. Im Arzneimittelbereich wird seitens der EMEA (2006; Anhang IIIa, c) bei einem Glucosamin-haltigen Arzneimittel (Dosierung 1250 mg Glucosamin/Tag) in der „Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels“ (Anhang III a) die Aussage getroffen, dass Schwangere das Arzneimittel nicht anwenden sollten. Die Anwendung während der Stillzeit wird nicht empfohlen. Auch Kindern und Jugendlichen wird eine Anwendung nicht empfohlen, wobei die Packungsbeilage (= Gebrauchsinformation: Information für den Anwender) (Anhang III c) keinen entsprechenden Hinweis für diese beiden Personengruppen enthält.

² Bei der vorliegenden Fragestellung ist die Frage, ob es nicht richtigerweise 1500 mg Glucosaminsulfat bzw. Glucosaminhydrochlorid heißen müsste, entsprechend 1178-1250 mg Glucosamin, von untergeordneter Bedeutung

Bei Personen mit eingeschränkter Glucosetoleranz bzw. bei Personen mit Insulinresistenz und/oder Glucoseintoleranz bestehen Kenntnislücken über die Auswirkungen des Verzehrs von Glucosamin und damit Unsicherheiten hinsichtlich potentieller gesundheitlicher Risiken. Dies gibt bei dieser Personengruppe Anlass zur Vorsicht. Im Arzneimittelbereich (EMEA 2006 Anhang IIIa, c) werden Vorsichtsmaßnahmen ergriffen, die in der „Zusammenfassung der Merkmale“ und in der Packungsbeilage etwas unterschiedlich formuliert sind:

- Bei ersterem heißt es: *„Bei Patienten mit eingeschränkter Glucosetoleranz wird vor Beginn der Behandlung und in regelmäßigen Abständen während der Behandlung, eine Überwachung³ des Blutzuckerspiegels und, wenn erforderlich, die Überprüfung des Insulinbedarfs empfohlen.“*
- In der Packungsbeilage wird die Formulierung verwendet: *„Besondere Vorsicht bei der Einnahme des Arzneimittes ist erforderlich,
- wenn Sie an eingeschränkter Glucosetoleranz leiden. Häufigere Messungen des Blutzuckerspiegels können zu Beginn der Behandlung mit Glucosamin erforderlich sein.“*

Die Datenlage zu möglichen Wechselwirkungen von Glucosamin mit Arzneimitteln ist begrenzt. Es wurde aber über eine Erhöhung der INR unter gleichzeitiger Behandlung mit Cumarin-Antikoagulantien (Warfarin, Acenocumarol) berichtet. Manche der Berichte weisen auf eine potentielle Wechselwirkung von Glucosamin mit Warfarin hin. Dies gibt bei dieser Personengruppe Anlass zur Vorsicht. Im Arzneimittelbereich (EMEA, 2006, Anhang IIIa, c) werden entsprechende Vorsichtsmaßnahmen ergriffen. Die unterschiedlichen Formulierungen in Anhang III a und c werden zitiert:

- „Zusammenfassung der Merkmale“: *„Patienten, die mit Cumarin-Antikoagulantien behandelt werden, müssen deshalb zu Beginn oder bei Beendigung der Behandlung mit Glucosamin engmaschig überwacht werden“;*
- Packungsbeilage: *„Vorsicht ist angebracht, wenn Arzneimittel X zusammen mit anderen Arzneimitteln und insbesondere Warfarin und Tetracyclinen angewendet wird. Fragen Sie Ihren Arzt um Rat“.*

Bei Einnahme von Glucosamin wurden vereinzelte, spontane Fälle von Hypercholesterinämie berichtet, ein ursächlicher Zusammenhang jedoch nicht nachgewiesen. Trotzdem werden seitens der EMEA (2006; Anhang III) bei Personen mit bekanntem Risiko für Herz-Kreislauf-Erkrankungen Vorsichtsmaßnahmen für notwendig erachtet. Aufgrund von Kenntnislücken ist diese Personengruppe als potentielle Risikogruppe einzustufen.

- Die „Zusammenfassung der Merkmale“ lautet: *„Bei Patienten mit bekanntem Risiko für Herz-Kreislauf-Erkrankungen wird eine Überwachung der Blutfettwerte empfohlen, ...“;*
- die Packungsbeilage: *„Besondere Vorsicht bei der Einnahme von Arzneimittel X ist erforderlich,
- wenn bei Ihnen ein erhöhtes Risiko für Herz-Kreislauf-Erkrankungen bekannt ist, ...“.*

Glucosamin kann aus Krabbenschalen hergestellt werden. Verbindliche Spezifikationen für Glucosamin liegen bisher nicht vor und es besteht die Möglichkeit, dass auf diese Weise hergestelltes Glucosamin noch entsprechende Allergene enthalten könnte. Zum Schutz empfindlicher Personen sollte daher Glucosamin, das aus Schalen von Krebstieren hergestellt wird, einen Hinweis auf dem Etikett tragen, der eine solche Herkunft kenntlich macht (sofern sich ein solcher Hinweis nicht schon aus der Lebensmittelkennzeichnungs-Verordnung ergibt).

³ *Unterstreichungen vom Verfasser*

3.1.1.5 Maßnahmen

Das BfR empfiehlt, bei Nahrungsergänzungsmitteln/Lebensmitteln mit einer Tagesdosis unter 1250 mg Glucosamin aus Vorsorgegründen (Warn)hinweise für folgende Personengruppen auf dem Etikett aufzunehmen:

- Personen mit eingeschränkter Glucosetoleranz,
- Personen, die Cumarin-Antikoagulantien einnehmen,
- Personen mit bekanntem Risiko für Herz-Kreislauf-Erkrankungen,
- schwängere Frauen, stillende Frauen sowie Kinder und Jugendliche

Die (Warn)hinweise sollten denen entsprechen, die seitens der EMEA für das Glucosaminhaltige Arzneimittel X in der *Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels* für die jeweiligen Personengruppen genannt werden (EMEA, 2006, Anhang IIIa)

In welcher Form diese (Warn)hinweise für den Nahrungsergänzungsmittelbereich zu adaptieren sind, ist eine Frage des angestrebten Sicherheitsniveaus und/oder anderer Aspekte (z. B. Kosten im öffentlichen Gesundheitswesen). Dies gilt z. B. hinsichtlich der Frage, ob die Notwendigkeit, bei Personen, die Cumarin-Antikoagulantien erhalten, auf ärztliche Leistungen zurück greifen zu müssen (INR-Bestimmungen), rechtfertigt, diese Personengruppe von der Anwendung glucosaminhaltiger Nahrungsergänzungsmitteln auszuschließen (Blutzuckerspiegel können von Diabetikern selbst bestimmt werden; Blutfettwerte können von Ärzten oder in bestimmten Apotheken bestimmt werden).

Ergänzend ist darauf hinzuweisen, dass, wie im vorliegenden Fall, bei vielen Substanzen, die Nahrungsergänzungsmitteln zugesetzt werden, keine ausreichenden Daten für eine gesundheitliche Bewertung der Zufuhr bei schwangeren Frauen, stillenden Frauen und Kindern oder Jugendlichen vorliegen. Für diesen Sachverhalt wurden bisher keine einheitlichen Vorgehensweisen erarbeitet. Auch hier sind die ergriffenen Maßnahmen vom angestrebten Sicherheitsniveau abhängig.

Zur Kennzeichnung von Glucosamin, hergestellt aus Schalen von Krebstieren, wird auf Punkt 3.1.1.4 verwiesen.

3.1.2 N-Acetylglucosamin

3.1.2.1 Agens

N-Acetylglucosamin kommt wie Glucosamin als Bestandteil von Glycoproteinen, Glycosaminoglycanen bzw. Proteoglycanen natürlicherweise in Körpergeweben vor. Es unterscheidet sich von Glucosaminsulfat und -hydrochlorid durch den kovalent gebundenen Acetylrest.

N-Acetylglucosamin kann auf chemischem Weg synthetisiert oder aus marinen Exoskeletten (Schalen von Krebstieren) hergestellt werden (Jellin et al., 2005). Krebstiere und daraus hergestellte Erzeugnisse werden in Anlage 3 der Lebensmittel-Kennzeichnungsverordnung unter den Zutaten aufgeführt, die allergische oder andere Unverträglichkeitsreaktionen auslösen können.

Einer Untersuchung zu Folge liegen endogene N-Acetylglucosaminspiegel im Bereich von 10-13 $\mu\text{mol/L}$, und oral zugeführtes Acetylglucosamin wird zu einem Teil zu Glucosamin hydrolysiert (Talent et al., 1996). Bei hohen intravenösen Gaben wurde für Acetylglucosamin eine etwas längere Halbwertszeit als für Glucosamin beobachtet (Levin et al 1961).

3.1.2.2 Exposition

Angaben zur Abschätzung täglicher Zufuhrmengen an Acetylglucosamin aus der üblichen Ernährung oder Angaben zur täglichen endogenen Synthese liegen dem BfR nicht vor.

Die Zufuhr von 1250 mg Glucosamin/Tag entspricht einer täglichen Zufuhr von ca. 1543 mg N-Acetylglucosamin. In der NEM-Liste 2007, Nahrungsergänzungsmittel-Verzeichnis für Deutschland, fanden sich unter dem Sammelbegriff „Aminozucker“ keine Nahrungsergänzungsmittel, denen N-Acetylglucosamin als Glucosaminquelle zugesetzt wurde (NOWEDA, 2007).

3.1.2.3 Gefährdungspotential

Die IOM/NRC-Monographie (2004) zu Glucosamin schließt zwar N-Acetylglucosamin als Glucosaminquelle mit ein und kommt bezüglich dieser Substanz zu keiner anderen gesundheitlichen Bewertung als für Glucosaminsulfat und -hydrochlorid. Jedoch liegen insgesamt nur wenige Studien für eine gesundheitliche Bewertung von N-Acetylglucosamin vor, und in der Monographie werden lediglich eine klinische Studie (Murad und Tabibian, 2001) und zwei Metabolismusstudien aufgeführt (Levin et al., 1961; Gaulden and Keating, 1964).

N-Acetylglucosamin erwies sich in einer Tierstudie zur Untersuchung der subchronischen Toxizität als gut verträglich. Es wurden lediglich bei einigen der getesteten Dosierungen erhöhte Körpergewichte bei männlichen Tieren beobachtet und ein No Observed Adverse Effect Level von 2476 mg/kg/Tag bei männlichen und 2834 mg/kg/Tag bei weiblichen Tieren abgeleitet (Lee et al., 2003). An Menschen wurden hohe intravenöse Einmalgaben von 20 bzw. 100 g N-Acetylglucosamin verabreicht, wobei allerdings keine besonderen Angaben zum Auftreten unerwünschter Wirkungen gemacht werden (Levin et al., 1961; Gaulden and Keating, 1964). Eine Erhöhung des Glucosespiegels wurde hierbei nicht beobachtet (Levin et al., 1961). Zu lang anhaltenden Zufuhren liegt eine Studie an Kinder vor, die an chronischen entzündlichen Darmerkrankungen litten und 3-6 g Acetylglucosamin/Tag oral oder rectal über 2-3 Jahre erhielten. Verschiedene Kinder zeigten eine Besserung des Zustands, Angaben zum Auftreten unerwünschter Wirkungen liegen jedoch nicht vor (Salvatore et al., 2000).

N-Acetylglucosamin zeigte in *in-vitro*-Untersuchungen im Unterschied zu Glucosamin (siehe oben) keine Hemmung der ADP-vermittelten Thrombozyten-Aggregation (Hua et al., 2004).

N-Acetylglucosamin kann aus marinen Exoskeletten (Schalen von Krebstieren) hergestellt werden. Verbindliche Spezifikationen für die Substanz liegen bisher nicht vor, und es besteht die Möglichkeit, dass auf diese Weise hergestelltes N-Acetylglucosamin noch entsprechende Allergene enthalten könnte.

3.1.2.4 Risikocharakterisierung

Bei der gesundheitlichen Bewertung von N-Acetylglucosamin bestehen erhebliche Kenntnislücken. Zwar schließt das amerikanische IOM/NRC (2004) N-Acetylglucosamin als Glucosaminquelle in seine Bewertung von Glucosamin mit ein und demnach liegen keine Belege dafür vor, dass die Zufuhr der Substanz entsprechend einer Glucosaminzufuhr von unter 1250 mg/Tag ein substantielles Risiko für nicht-schwangere Erwachsene darstellt. Auch wurden in den wenigen Untersuchungen, die zu N-Acetylglucosamin vorliegen, keine unerwünschten Wirkungen berichtet. Trotzdem ist aufgrund erheblicher Kenntnislücken nicht beurteilbar, ob die Substanz das gleiche Sicherheitsprofil wie Glucosaminsulfat und Gluco-

saminhydrochlorid aufweist. Wegen unzureichender Daten ist eine gesundheitliche Bewertung von N-Acetylglucosamin nicht möglich.

Zum Schutz empfindlicher Personen sollte N-Acetylglucosamin, das aus Schalen von Krebstieren hergestellt wird, einen Hinweis auf den Etiketten tragen, der eine solche Herkunft kenntlich macht (sofern sich ein solcher Hinweis nicht schon aus der Lebensmittelkennzeichnungs-Verordnung ergibt).

3.1.2.5 Maßnahmen

Aufgrund unzureichender Daten ist eine gesundheitliche Bewertung von N-Acetylglucosamin derzeit nicht möglich. Ob N-Acetylglucosamin das gleiche Sicherheitsprofil wie Glucosaminsulfat oder -hydrochlorid aufweist ist nicht beurteilbar. Die Frage, ob die Verwendung der Substanz als Glucosaminquelle in Nahrungsergänzungsmitteln/Lebensmitteln vertretbar ist, ist abhängig vom angestrebten Sicherheitsniveau.

4 Referenzen

ADRAC (2005). Adverse Drug Reactions Advisory Committee: Skin reactions with glucosamine. Austrn Adv Drug React Bull 24: 23.

Basak M et al. (2004). Comparative bioavailability of a novel timed release and powder-filled glucosamine sulfate formulation – a multi-dose, randomized, crossover study. Int J Clin Pharmacol Ther 42: 597-601.

Bertram J et al. (1980). The effects of glucosamine on platelet aggregation. Thromb Res 23: 301-307.

Biggee BA et al. (2006). Low levels of human serum glucosamine after ingestion of glucosamine sulphate relative to capacity for peripheral effectiveness. Ann Rheum Dis 65: 222-226.

Biggee BA et al. (2007). Effects of oral glucosamine sulphate on serum glucose and insulin during an oral glucose tolerance test of subjects with osteoarthritis. Annals of Rheumatic Diseases 66: 260-262.

Buse MG (2006). Hexosamines, insulin resistance, and the complications of diabetes: current status. Am J Physiol Endocrinol Metab 290: E1-E8.

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

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

Das A, Hammad TA (2000). Efficacy of a combination of FCHG49 and glucosamine hydrochloride, TRH122 low molecular weight sodium chondroitin sulfate and manganese ascorbate in the management of knee osteoarthritis. Osteoarthritis Cartilage 8: 343-350.

Drovanti A et al. (1980). Therapeutic activity of oral glucosamine sulfate in osteoarthritis: A placebo-controlled double-blind investigation. Clin Ther 3: 260-272.

EMA (2006). European Medicines Agency, Ausschuss für Humanarzneimittel (CHMP) Gutachten im Nachgang zu einem Verfahren Gemäß Art. 29, Abs. 4 für Glucomed und damit verbundene Bezeichnungen

(EMA/405628/2006) (<http://www.ema.eu.int/pdfs/human/referral/Glucomed/Glucomed-BackgroundSummary-de.pdf>) zusammen mit Anhängen I-III

- Anhang I: Liste der Namen, Darreichungsform, Stärke des Arzneimittels, Art der Anwendung, Antragsteller, Inhaber der Vertriebszulassung in den Mitgliedsstaaten
- Anhang II: Wissenschaftliche Schlussfolgerungen und Begründung der EMA für die Änderung der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, der Etikettierung und der Packungsbeilage durch die EMA
- Anhang IIIa-c: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Etikettierung und Packungsbeilage
- Anhang IIIa: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels
- Anhang IIIb: Etikettierung
- Anhang IIIc: Packungsbeilage
- (<http://www.ema.eu.int/pdfs/human/referral/Glucomed®/Glucomed®-AnnexesI-II-III-de.pdf>)

Gaulden EC and Keating WC (1964). The effect of intravenous N-acetyl-D-glucosamine on the blood and urine sugar concentrations of normal subjects. *Metabolism* 13: 466-472.

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

Herrero-Beaumont G et al. (2007). Glucosamine sulfate in the treatment of knee osteoarthritis symptoms. *Arthritis & Rheumatism* 56: 555-567.

Haupt et al., (1999). Effect of glucosamine hydrochloride in the treatment of pain of osteoarthritis of the knee. *J Rheu* 26:2423-30.

Hua J et al. (2004). Glucosamine, a naturally occurring amino monosaccharide, suppresses the ADP-mediated platelet activation in humans. *Inflamm Res* 53: 680-688.

IOM/NRC (2004). Institute of Medicine and National Research Council. Prototype Monograph on Glucosamine. In: *Dietary Supplements: A Framework for Evaluating Safety*. The National Academic Press, Washington (<http://www.iom.edu/File.aspx?ID=19560>).

Jellin JM et al. (2005). Pharmacist's Letter/Prescriber's Letter Natural Medicines Comprehensive Database. 7th ed. Stockton, CA: Therapeutic Research Faculty.

Lee KY et al. (2003). Subchronic toxicity study of dietary N-acetylglucosamine in F344 rats. *Food and Chemical Toxicology* 42: 687-695.

Levin RM et al. (1961). Glucosamine and acetylglucosamine tolerance in man. *J Lab Clin Med* 58: 927-932.

Lopes Vaz A, (1982) Double-blind clinical evaluation of the relative efficacy of ibuprofen and glucosamine sulphate in the management of osteoarthritis of the knee in out-patients. *Curr Med Res Opin* 8: 145-149.

Lu-Suguro JF et al. (2005). Inhibitory action of glucosamine on platelet activation in guinea pigs. *Inflamm Res* 54: 493-499.

Müller-Faßbender H et al. (1994). Glucosamine sulphate compared to ibuprofen in osteoarthritis of the knee. *Osteoarthritis and Cartilage* 2: 61-69.

Muniyappa R et al. (2006). Oral glucosamine for 6 weeks at standard doses does not cause or worsen insulin resistance or endothelial dysfunction in lean or obese subjects. *Diabetes* 55: 3142-3150.

Murad H and Tabibian MP (2001). The effect of an oral supplement containing glucosamine, amino acids, minerals, and antioxidants on cutaneous aging: a preliminary study. *J Dermatological Treatment* 12: 47-51.

Noack et al., (1994). Glucosamine sulphate in osteoarthritis of the knee. *Osteoarthritis and Cartilage* 1: 51-59

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

Pavelká K et al. (2002). Glucosamine sulfate use and delay of progression of knee osteoarthritis. *Arch Intern Med* 162: 2113-2123.

Persiani S et al., (2005). Glucosamine oral bioavailability and plasma pharmacokinetics after increasing doses of crystalline glucosamine sulfate in man. *OsteoArthritis and Cartilage* 13: 1041-1049.

Pujalte et al., (1980). Double-blind clinical evaluation of oral glucosamine sulphate in the basic treatment of osteoarthrosis. *Current Medical Res and Opinion* 7: 110-114.

Qui et al., (1998). Efficacy and safety of glucosamine sulfate versus ibuprofen in patients with knee osteoarthritis. *Arzneim-Forsch* 5: 469-474.

Reginster JY et al. (2001). Long-term effects of glucosamine sulphate on osteoarthritis progression: a randomised, placebo-controlled clinical trial. *Lancet* 357: 251-256.

Rindone et al., (2000) Randomized, controlled trial of glucosamine for treating osteoarthritis of the knee. *West J Med* 172: 91-94.

Roda A et al. (2006) Development and validation of a sensitive HPLC-ESI-MS/MS method for the direct determination of glucosamine in human plasma. *J Chromatogr B* 844: 119-126

Salvatore S et al. (2000). A pilot study of N-acetyl glucosamine, a nutritional substrate for glycosaminoglycan synthesis, in paediatric chronic inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 14: 1567-1579.

Scroggie DA et al. (2003). The Effect of glucosamine-chondroitin supplementation on glycosylated hemoglobin levels in patients with type 2 diabetes mellitus. *Arch Intern Med* 163: 1587-1590.

Setnikar I et al. (1993). Pharmacokinetics of glucosamine in man. *Arzneim-Forsch/Drug Res* 43: 1109-1113.

Talent JM et al. (1996). Pilot study of oral polymeric N-acetyl-d-glucosamine as a potential treatment for patients with osteoarthritis. *Clinical Therapeutics* 18:1184-1190.

Tannis AJ et al. (2004). Effect of glucosamine supplementation on fasting and non-fasting plasma glucose and serum insulin concentrations in healthy individuals. *OsteoArthritis and Cartilage* 12: 506-511.

Thie et al. (2001). Evaluation of glucosamine sulfate compared to ibuprofen for the treatment of temporomandibular joint osteoarthritis: A randomized double blind controlled 3 month clinical trial. *J Rheum* 28: 1347-1355.

Towheed TE et al. (2005) Glucosamine therapy for treating osteoarthritis. *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 2005, Issue 2.

Villacis J et al. (2006). Do shrimp-allergic individuals tolerate shrimp-derived glucosamine? *Clinical and Experimental Allergy* 36:1457-1461.

Yu JG et al. (2003). The effect of oral glucosamine sulfate on insulin sensitivity in human subjects. *Diabetes Care* 26: 1941-42.

Yue Q-Y et al. (2006). Concomitant use of glucosamine potentiates the effect of warfarin. *Drug Safety* 29: 934.

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