

Abgrenzung von Arzneimitteln zu Nahrungsergänzungsmitteln

Klinische Studien im Bereich der Lebensmittel haben einen ungewohnten Charakter. Um dem entgegenzuwirken, wurde ein klinischer Studientag zum Thema „Klinische Studien mit Nahrungsergänzungsmitteln“ in Tübingen veranstaltet. Dort wurden klinische Studien mit Produkten vorgestellt, die als Lebensmittel eine definierte Wirkaussage ausloben. Die Referentin Christiane Schön vermittelte Wissenswertes über die Hintergründe und die Durchführung solcher Studien und ordnete diese Information in den rechtlichen Rahmen der Health-Claims-Verordnung (HCVO) ein.



Studien mit Lebensmitteln sind nicht neu. So wurden bereits im 18. Jahrhundert Humanexperimente zur Vermeidung von Skorbut^[1] oder zur Toxizität von Kaffee durchgeführt. Die Durchführung von Studien mit Lebensmitteln ist nicht grundsätzlich vorgeschrieben, da diese ohnehin nicht in den Verkehr gebracht werden dürfen, wenn deren Verzehr gesundheitsschädlich ist^[2]. Geregelt wird die Sicherheit von Lebensmitteln durch die Vorgaben des Lebensmittel- und Futtermittelgesetzbuches (LFGB).

Da beispielsweise Nahrungsergänzungsmittel (NEM) rechtlich unter die Kategorie der Lebensmittel

fallen, unterliegen auch diese keiner Zulassungspflicht, müssen jedoch laut der Verordnung für Nahrungsergänzungsmittel (NemV) spätestens beim ersten Inverkehrbringen unter Vorlage eines Musters des für das Erzeugnis verwendeten Etiketts beim Bundesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit (BVL) angezeigt werden^[3]. Werden allerdings gesundheitsbezogene Aussagen mit derartigen Produkten gemacht, ist es nach der europaweit geltenden Health-Claims-Verordnung (HCVO) notwendig, diese Aussagen wissenschaftlich zu belegen. Diese Notwendigkeit, die dem Verbraucher-

schutz dienen soll, erfordert gegebenenfalls auch die Durchführung von klinischen Studien, für die hinsichtlich der Qualitätsanforderungen die gleichen Grundlagen und Anforderungen wie für Studien mit Arzneimitteln gelten.

Unterscheidung und Abgrenzung zwischen Arzneimitteln und NEM

Wichtig ist zunächst, zu erkennen, ob es sich bei einem Produkt um ein NEM oder ein Arzneimittel handelt. Beide Kategorien unterscheiden sich hinsichtlich ihrer Zweckbestimmung grundsätzlich. Während bei einem Arzneimittel die pharmakologische Wirkung und Sicherheit nachgewiesen werden sollen, ist das Ziel klinischer Studien mit Lebensmitteln der Nachweis physiologischer Effekte mit dem Ziel einer Gesunderhaltung. Mit der Produktkategorie Lebensmittel sind demnach keine therapeutischen Zielsetzungen verbunden. Die Effekte im Bereich der Lebensmittel sind immer auf eine Ergänzung der normalen Ernährung und auf präventive Effekte beschränkt.

Die Abgrenzung von Lebensmitteln zu Arzneimitteln ist nicht immer auf Anhieb eindeutig, was durch unklare rechtliche Definitionen, Einzelentscheidungen, unterschiedliche Verzehr- und Konsumgewohnheiten in verschiedenen europäischen Ländern oder neue technologische Verfahren begründet sein kann. Vielfach ist daher eine Einzelfallbetrachtung notwendig. Generell lässt sich sagen, dass Arzneimittel Stoffe sind, die zur Behandlung oder Verhütung von Erkrankungen dienen. Lebensmittel hingegen sind dazu bestimmt, die allgemeine Ernährung sicherzustellen. Die freie Verfügbarkeit für die gesamte Bevölkerung und auch der mengenmäßig nicht beschränkte Verzehr verbieten dabei klar jede pharmakologisch-therapeutische Wirkung.

Unterteilung der Lebensmittel

Außer die NEM fallen noch weitere Produkte unter die Kategorie Lebensmittel. Hierzu zählen „Functional Food“ (Nahrungsmittel, die mit zusätzlichen Inhaltsstoffen angereichert sind und einen positiven Effekt auf die Gesundheit haben sollen), „Novel Food“ (Lebensmittel, die in der EU vor 1997 in nicht nennenswertem Umfang konsumiert wurden) und die diätetischen Lebensmittel, worunter die sogenannten „ergänzend bilanzierten Diäten“ fallen. Letztere dienen – im Gegensatz zu den übrigen Produkten dieser Kategorie, die für die Allgemeinbevölkerung vorgesehen sind – zur diätetischen Behandlung einer definierten Personengruppe. Hierzu zählen Personen mit Verdauungs-, Resorptions- oder Stoffwechselstörungen sowie Personen, die sich in besonderen physiologischen Umständen (z.B. Strahlentherapie, schwere Erkrankungen, die die normale Nahrungsaufnahme einschränken) befinden und die deshalb einen speziellen Bedarf an die Nährstoff- und Energiezufuhr haben, der über die normale Ernährung nicht gedeckt werden kann. Die Produkte müssen sicher, nutzbringend und wirksam sein, was wiederum durch allgemein aner-



Wir verwirklichen Ihre Studienidee

Die Durchführung von klinischen Prüfungen und Studien sowie die Qualifizierung von Fachpersonal benötigt ein Höchstmaß an wissenschaftlichem und organisatorischem Know-how. Dies haben wir in der CenTrial GmbH gebündelt und unterstützen Sie in den folgenden Bereichen:

- Studienassistentenz
- Monitoring
- Medical Writing
- Datenmanagement
- Pharmakovigilanz
- Studienmanagement
- Organisation von Seminaren oder Studientreffen

Unsere Seminare 2012

Ihr persönliches Qualifizierungsprogramm

- MSc Clinical Research (akkreditiert)
- Lehrgang Studienmanagement
- Studienassistentenkurse (Basis und Aufbau)
- English for study assistants (Basis und Aufbau)
- Inhouse-Training
- GCP-Basistraining AMG-Studien
- Aufbautraining Klinische Studien
- Zusatztraining MPG-Studien
- GCP-Training Refresher
- GCP-Training für Verwaltungskräfte
- Klinische Studientage:
 - Nahrungsergänzungsmittel
 - AMNOG
 - Basiswissen Onkologie
 - Schwangerschaft
- Intensivseminar:
 - Studienaudits in Prüfzentren
 - NIS für IIT

Weitere Informationen und Termine erhalten Sie unter fortbildung@centrial.de

KONTAKT

CenTrial GmbH
 Prof. Dr. med. Christoph H. Gleiter
 Paul-Ehrlich-Straße 5 · 72076 Tübingen
 Telefon +49 7071 9992-0
 Telefax +49 7071 9992-299
 E-Mail: sekretariat@centrial.de
www.centrial.de



kannte wissenschaftliche Daten zu belegen ist. Ergänzend bilanzierte Diäten müssen vor Inverkehrbringen beim BVL angezeigt werden und auf eine rechtlich vorgegebene Weise gekennzeichnet sein, wobei unter anderem die Indikation genannt werden muss^[4]. Sie unterliegen nicht der rechtlichen Regelung durch die HCVO. Da es im Bereich der diätetischen Lebensmittel auch Ansätze zu einer europäischen Harmonisierung gibt, ist die Zukunft und die rechtliche Ausgestaltung dieser Produktkategorie zurzeit nicht klar vorherzusagen.

Inhaltsstoffe von NEM

Als Inhaltsstoffe von NEM dürfen nur Konzentrate von Nährstoffen oder sonstigen Stoffen mit ernährungsspezifischer oder physiologischer Wirkung verwendet werden^[5]. Nährstoffe im Sinne der NemV sind Vitamine, Mineralstoffe und Spurenelemente. Dabei ist klar geregelt, welche dieser Nährstoffe zur Herstellung verwendet und welche Nährstoffverbindungen hierfür eingesetzt werden dürfen^[6]. „Sonstige Stoffe“ sind in der NemV hingegen nicht definiert. Hierunter fallen beispielsweise Aminosäuren, essentielle Fettsäuren, sekundäre Pflanzenstoffe sowie Pflanzenextrakte. Zum Teil bedarf es auch hier einer Einzelfallbetrachtung.

Gegenwärtig noch nicht verbindlich festgelegt sind die Höchst- und Mindestmengen für Vitamine und Mineralstoffe, die ein Präparat enthalten sollte. Angestrebt wird, europaweit einheitliche Höchstmengen festzulegen. Wann und ob dies umgesetzt wird, ist aber ungewiss. Bis dahin gelten die allgemeinen Bedingungen, dass Lebensmittel sicher sein müssen. Abhängig von den geltenden „tolerable upper intake levels“, die von nationalen und internationalen Fachorganisationen festgelegt wurden, können sichere Bereiche für die Verwendung in NEM abgeleitet werden. Den Gegenpol bilden die Angaben von Mindestmengen an Vitaminen und Mineralstoffen, die sicherstellen sollen, dass mit derartigen Produkten der Zweck zur Ergänzung der Ernährung tatsächlich erfüllt werden kann. Nährstoffe sollten in signifikanter Menge im Erzeugnis enthalten sein^[7], was laut Anreicherungsverordnung 15 % der empfohlenen Tagesdosis ausmacht. Auch hier stehen harmonisierte Bestimmungen noch aus.

Die HCVO

Die HCVO trat im Januar 2007 in Kraft und regelt EU-weit, dass Lebensmittelhersteller und -vertreiber nur dann nährwert- und gesundheitsbezogene Angaben, sogenannte „Claims“, über ein Produkt machen dürfen, wenn diese sich auf allgemein anerkannte wissenschaftliche Nachweise stützen und durch diese abgesichert sind^[8]. Die Forderung, eine wissenschaftliche Basis für diese Aussagen zu schaffen, macht die Durchführung klinischer Studien notwendig. Damit sollen ein hohes Verbraucherschutzniveau, vereinheitlichte Wettbewerbsbedingungen und eine EU-Harmonisierung für nährwert- und gesundheitsbezogene Angaben erreicht werden. Betroffen von der HCVO sind Werbeaussagen oder Darstel-

lungen mit denen erklärt oder der Eindruck erweckt werden könnte, dass ein Lebensmittel besondere Eigenschaften besitzt. Für alle Aussagen gilt, dass sie verboten sind, solange sie nicht explizit erlaubt sind. Aussagen wie „unterstützt die Gelenkfunktion“ oder „stärkt die Abwehrkräfte“ zählen zu den gesundheitsbezogenen Angaben. Sie sind nur dann zulässig, wenn sie in einer Gemeinschaftsliste aufgeführt sind, oder wenn sie individuell beantragt und im Einzelnen wissenschaftlich nachgewiesen wurden. Aktuell wurden für viele Vitamine und Mineralstoffe wissenschaftlich anerkannte Wirkungen in der Gemeinschaftsliste von der EU-Kommission verabschiedet. Für viele weitere Substanzen steht die finale Bewertung noch aus.

Neues Element der Regelung durch die HCVO ist die Einführung der rechtlichen Kategorie von „Risk Reduction Claims“. In dieser Kategorie sind Aussagen erlaubt, die auf die Verringerung eines definierten Krankheitsrisikos hinweisen. Solche „Risk Reduction Claims“ unterliegen Sondervorschriften und müssen ein eigenes Zulassungsverfahren durchlaufen. Dass Pflanzensterole den Cholesterinspiegel im Blut senken, ist ein Beispiel für einen genehmigten „Risk Reduction Claim“. Der Risikofaktor, in diesem Fall ein hoher Cholesterinwert als Risikofaktor für die Entwicklung der koronaren Herzkrankheit, muss bei diesen Claims ausdrücklich benannt werden.

Nährwertbezogene Angaben, wie z.B. „fettarm“, „zuckerfrei“ oder „Ballaststoffquelle“ sind im Anhang der HCVO schon jetzt eindeutig geregelt^[9] und dürfen nur dann gemacht werden, wenn sie den rechtlichen Anforderungen der Verordnung entsprechen. Generell müssen Lebensmittel spezifischen Nährwertprofilen entsprechen, um nährwert- und gesundheitsbezogene Angaben tragen zu dürfen. Somit dürfen Produkte mit einem schlechten Nährwertprofil, beispielsweise Süßigkeiten oder Knabbergebäck, nicht mit derartigen Aussagen beworben werden.

Aufgaben und Anforderungen der EFSA

Die Festlegung von Nährwertprofilen, die Erstellung der oben genannten Gemeinschaftsliste und die Überprüfung der wissenschaftlichen Absicherung der beantragten Angaben sind die Aufgaben der Europäischen Lebensmittelsicherheitsbehörde (EFSA). Die HCVO gibt vor, dass gesundheitsbezogene Angaben nur nach einer qualifizierten Bewertung auf einem anerkannten wissenschaftlichen Niveau zugelassen werden sollen^[10]. So achtet die EFSA bei der Beurteilung der Anträge darauf, dass Produktaussagen wissenschaftlich einwandfrei abgesichert werden, einen biologisch relevanten Effekt zeigen und die Probanden zielgruppenkonform ausgewählt wurden. In-vitro-Daten und Daten aus Tierversuchen sind wichtig, alleine jedoch nicht ausreichend und nicht geeignet, gesundheitsbezogene Daten abzusichern. Sie sollten lediglich unterstützend zu Humanstudien eingesetzt werden.

Vor dem Hintergrund des geforderten wissenschaftlichen Niveaus wurden von der EU-Kommission 2005 die

sogenannten PASSCLAIM (Process for the Assessment of Scientific Support for Claims on Foods) Kriterien veröffentlicht. Das Hauptziel von PASSCLAIM ist die Schaffung eines Instruments, mit dem wissenschaftliche Aussagen über funktionelle Lebensmittel bewertet werden können. Danach sollte ein Claim durch Daten aus Humanstudien, im Wesentlichen aus Interventionsstudien, belegt werden. Bei der Durchführung der Studien ist darauf zu achten, dass ein repräsentatives Studienkollektiv ausgewählt wird, das mit der späteren Zielgruppe übereinstimmt und die Studie mit dem konkreten Produkt durchgeführt wird, das zuvor genau charakterisiert werden sollte. Wichtig ist außerdem, dass sowohl der Einfluss der Lebensmittelmatrix auf den zu untersuchenden Inhaltsstoff als auch die Einflüsse des Lebensstils (z.B. Verzehr sonstiger Lebensmittel, sportliche Betätigungen) der Studienteilnehmer untersucht und berücksichtigt werden. Weiterhin muss eine statistische Signifikanz gegeben sein, um Hypothesen belegen zu können.

Durchführung von klinischen Studien mit NEM

Kriterien wie Struktur-, Beobachtungs- und Behandlungsgleichheit der Vergleichsgruppen, sowie die Möglichkeit einer Verallgemeinerung der Studienergebnisse, sind auch in der Durchführung klinischer Studien mit NEM wesentliche Punkte. Eine bezüglich bestimmter demographischer Daten und der Indikation homogene Gruppe von Studienteilnehmern sollte randomisiert in die Behandlungsarme aufgeteilt werden. Die Studie sollte placebokontrolliert über eine ausreichend lange Interventionsdauer mit einer zuvor durch eine Fallzahlkalkulation bestimmten Anzahl von Testpersonen auf Grundlage benannter Haupt- und Nebenzielparameter durchgeführt werden. Typische Studienunterlagen wie Prüfplan, Probandeninformation und Prüfbogen werden auch für eine Studie mit einem NEM benötigt. Angaben über die Studienteilnehmer sollten anonymisiert oder pseudonymisiert werden.

Insofern unterscheiden sich klinische Studien mit NEM nicht wesentlich von klinischen Studien mit Arzneimitteln. Die Deklaration von Helsinki als ethischer Grundsatz für die medizinische Forschung am Menschen findet auch bei Studien mit NEM Anwendung. Die Grundlagen für die Durchführung orientieren sich an der Leitlinie zur guten klinischen Praxis als geltender internationaler ethischer und wissenschaftlicher Standard für die Planung, Durchführung, Dokumentation und Berichterstattung von klinischen Prüfungen am Menschen^[11], da hierin eine klinische Studie sehr allgemein als „Jede Untersuchung am Menschen zur Entdeckung oder Überprüfung klinischer, pharmakologischer und/oder anderer pharmakodynamischer Wirkungen eines Prüfpräparates...“^[12] definiert ist. Trotz ihrer unterschiedlichen Zweckbestimmung können auch NEM als Prüfpräparate verstanden werden.

Da klinische Studien mit NEM unter die Kategorie „Freie oder Sonstige Forschungsvorhaben“ fallen, ist es obligatorisch, dass sich die involvierten Ärzte vor der

Durchführung gemäß § 15 ihrer Berufsordnung durch eine Ethikkommission beraten lassen. Im Gegensatz zu einer klinischen Studie mit Arzneimitteln ist eine Genehmigung zur Studiendurchführung durch die Bundesoberbehörde nicht notwendig. Eine Versicherung für Studienteilnehmer ist nicht vorgeschrieben, kann aber sinnvoll sein. Darüber hinaus kann ein Versicherungsschutz auch sinnvoll sein, um die Studienteilnehmer beispielsweise auf dem Weg in das Studienzentrum abzusichern.

Fazit

Durch die seit 2007 veröffentlichte HCVO wird vorgeschrieben, dass Lebensmittel, einschließlich NEM, nur dann mit einer Wirkaussage ausgelobt werden dürfen, wenn solche Aussagen vor ihrer Verwendung durch wissenschaftliche Prüfungen abgesichert werden. Damit sollen Verbraucher geschützt und Täuschungen und Irreführungen vermieden werden. Hierzu wird die Durchführung von klinischen Studien gefordert.



KATJA KOCH

Dipl.-Ernährungswissenschaftlerin
 CenTrial GmbH
 Paul-Ehrlich-Str. 5, 72076 Tübingen
 Tel.: 07071 / 9992-0
 E-Mail: sekretariat@centrial.de
 www.centrial.de

LITERATUR

- [1] Lind J. A Treatise of the Scurvy, 1753.
- [2] Lebensmittel-, Bedarfsgegenstände- und Futtermittelgesetzbuch (Lebensmittel- und Futtermittelgesetzbuch - LFGB) § 5
- [3] Verordnung über Nahrungsergänzungsmittel (Nahrungsergänzungsmittelverordnung - NemV) § 5
- [4] Verordnung über diätetische Lebensmittel (Diätverordnung – DiätV) § 21
- [5] Verordnung über Nahrungsergänzungsmittel (Nahrungsergänzungsmittelverordnung - NemV) §1 (1)
- [6] Verordnung über Nahrungsergänzungsmittel (Nahrungsergänzungsmittelverordnung - NemV) § 3
- [7] Richtlinie 2002/46/EG des Europäischen Parlaments und des Rates vom 10. Juni 2002 zur Angleichung der Rechtsvorschriften der Mitgliedstaaten über Nahrungsergänzungsmittel (15)
- [8] Verordnung (EG) Nr. 1924/2006 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 20. Dezember 2006 über nährwert- und gesundheitsbezogene Angaben über Lebensmittel („Health-Claims-Verordnung“) Artikel 6 (1)
- [9] Verordnung (EG) Nr. 1924/2006 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 20. Dezember 2006 über nährwert- und gesundheitsbezogene Angaben über Lebensmittel („Health-Claims-Verordnung“) Anhang
- [10] Verordnung (EG) Nr. 1924/2006 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 20. Dezember 2006 über nährwert- und gesundheitsbezogene Angaben über Lebensmittel („Health-Claims-Verordnung“) (23)
- [11] CPMP/ICH/135/95
- [12] CPMP/ICH/135/95 1.12